

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-500284

(P2008-500284A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/75 (2006.01)	C O 7 D 213/75 C S P	4 C O 2 3
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C O 5 5
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 2 O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 261 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-513296 (P2007-513296)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成17年5月11日 (2005. 5. 11)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月15日 (2007. 1. 15)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/016422		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02005/113511		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成17年12月1日 (2005. 12. 1)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 1
(31) 優先権主張番号	60/570, 288		5 4 ニューヨーク パーク アペニュー
(32) 優先日	平成16年5月12日 (2004. 5. 12)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/665, 817		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成17年3月28日 (2005. 3. 28)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	11/126, 915	(74) 代理人	100076521
(32) 優先日	平成17年5月10日 (2005. 5. 10)		弁理士 坪井 有四郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 血栓症の治療に有用な P 2 Y ₁ レセプターのウレアアンタゴニスト

(57) 【要約】

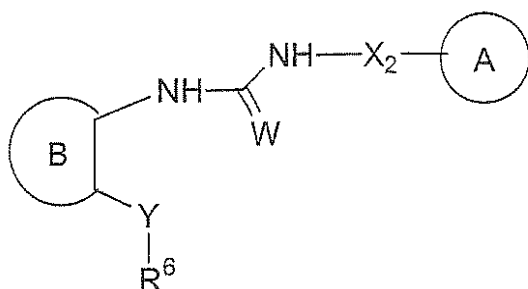
本発明は、新規なピリジルウレアまたはフェニルウレア、並びにそれらの類縁体を提供し、それらはヒト P 2 Y ₁ レセプターの選択的なインヒビターである。本発明はまた、該化合物の様々な医薬組成物、並びに P 2 Y ₁ レセプター活性の変性に応答性である疾患の処置方法をも提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I):

【化 1】

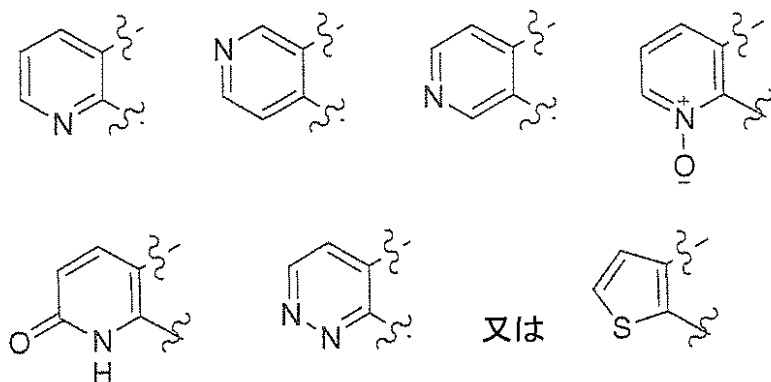


(I)

[式中、環 A は、0-5個の R^1 で置換された C_{6-10} のアリール、または炭素原子およびN、 NR^1 、0、および $S(0)p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる5-~10-員のヘテロ環であり、該ヘテロ環は0-5個の R^1 で置換されている；

環 B は、0-3個の R^7 で置換され、そして式：

【化 2】



又は

から選ばれる；

WはOまたはS；

X_2 は $-(CR^{16}R^{17})_s-$ 、または $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)(CR^{16}R^{17})_r-$ ；

Y は O、S、NH、 $-OCR^{18}R^{19}-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ ；

R^1 は、それぞれ独立して、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14}(CR^fR^f)tN^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)OR^h$ 、 $-NR^{14}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{14}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-(CH_2)_r-CR^{13}(=NOR^c)$ 、 $-S(0)p NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}S(0)p NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}S(0)pR^d$ 、 $-S(0)_2CF_3$ 、 $-S(0)R^d$ 、 $-S(0)_2R^d$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r$ -5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、0、および $S(0)p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の R^1 がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、0、および $S(0)p$ から選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個の R^b で置換されている；

10

20

30

40

50

R^6 は、0-3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -フェニルまたは0-3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -ピリジル；

R^{6a} は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r$ -OR^c、SR^c、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{pNR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $\text{Si}(\text{Me})_3$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -、 C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r$ -5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^e で置換されている；

あるいは、隣接する原子上の2個の R^{6a} がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^b で置換されている；

R^7 は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{pNR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r$ -5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR^{7b}、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の R^7 が炭素原子およびO、N、NR^{7b}、およびS(O)pから選ばれる0-3個のリングヘテロ原子からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^{7c} で置換されている；

R^{7b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ フェニル、 $-\text{C}(\text{O})$ ベンジル、またはベンジル；

R^{7c} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{pNR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0-3個の R^b で置換されたフェニル、または0-3個の R^b で置換されたベンジル；

R^{11} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-1個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0-1個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r$ -5-~10-員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は0-2個の R^b で置換されており、該ヘテロアリールおよびヘテロ環は0-2個の R^b で置換され、炭素原子およびN、NR^f、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる；

R^{12} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}(5-~10-員ヘテロアリール)$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}$

10

20

30

40

50

C(O)NH(C₆₋₁₀アリール)、-(CH₂)_tOC(O)NH(5-~10-員ヘテロアリール)、-S(O)₂(C₁₋₆アルキル)、-S(O)₂(CH₂)_n(C₆₋₁₀アリール)、-S(O)₂(CH₂)_n(5-~10-員ヘテロアリール)、-(CR^fR^f)_n-(C₆₋₁₀アリール)、または-(CR^fR^f)_n-5-~10-員ヘテロアリール;ここに該アルキルおよびアリールは0-2個のR^gで置換されており、該ヘテロアリールは0-2個のR^gで置換され、炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる;

R¹³は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニル;

あるいは、R¹²およびR¹³が同じ窒素原子に結合しているときは、互い結合して、炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる1-2個の追加のヘテロ原子からなる5-~10-員ヘテロ環を形成しており;

R¹⁴、それぞれ独立して、H、0-2個のR^{14a}で置換されたC₁₋₆アルキル、0-2個のR^{14a}で置換されたC₂₋₆アルケニル、0-2個のR^{14a}で置換されたC₂₋₆アルキニル、0-3個のR^gで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または-(CH₂)_r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR^gで置換されている;

R^{14a}、それぞれ独立して、H、C₁₋₄アルキル、OR^f、Cl、F、Br、I、=O、CF₃、CN、NO₂、-C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR¹²R¹³、または-S(O)pR^f;

R¹⁶、それぞれ独立して、H、F、0-2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0-2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0-2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、または0-2個のR^bで置換された-(CH₂)_r-フェニル;

R¹⁷は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニル;

あるいは、同じ炭素原子に結合しているR¹⁶およびR¹⁷は、互い結合して、炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR^bで置換されている;

あるいは、隣接する原子に結合している2個のR¹⁶が、互い結合して、炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR^bで置換されている;

R¹⁸は、それぞれ独立して、H、F、またはC₁₋₆アルキル;

R¹⁹は、それぞれ独立して、H、OH、-C(O)OR^f、またはC₁₋₆アルキル;

R^aは、それぞれ独立して、F、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、-NR¹²R¹³、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR¹²R¹³、-NR¹⁴C(O)R^d、-S(O)pNR¹²R¹³、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、0-3個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または-(CH₂)_r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR^f、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR^eで置換されている;

R^bは、それぞれ独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、-(CH₂)_r-OR^c、SR^c、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、-(CH₂)_r-NR¹²R¹³、-C(O)R^c、-(CH₂)_r-C(O)OR^c、-(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³、-NR¹⁴C(O)R^d、-S(O)pNR¹²R¹³、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルキルオキシ、C₁₋₄アルキルオキシ-、C₁₋₄アルキルチオ-、C₁₋₄アルキル-C(O)-、C₁₋₄アルキル-O-C(O)-、C₁₋₄アルキル-C(O)NH-、0-2個のR^aで置換されたC₁₋₈アルキル、0-2個のR^aで置換されたC₂₋₈アルケニル、0-2個のR^aで置換されたC₂₋₈アルキニル、0-3個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または-(CH₂)_r-5-~10-員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR^f、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個のR^eで置換されている;

R^cは、それぞれ独立して、H、-OP(O)(OEt)₂、0-2個のR^eで置換されたC₁₋₈アルキル、0-2個のR^eで置換されたC₂₋₈アルケニル、0-2個のR^eで置換されたC₂₋₈アルキニル、0-2個のR^eで置換された-(CR^fR^f)_r-C₃₋₈シクロアルキル、0-2個のR^eで置換された-(CR^fR^f)_r-C₆₋₁₀アリール、または-(CR^fR^f)_r-5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR^f、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個のR^eで置

10

20

30

40

50

換されている；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、0-2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)_r-5- \sim 10-$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子および N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^e で置換されている；

R^e は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_r-OR^f$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-OR^h$ 、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(Me)_2(t-Bu)$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、0-2個の R^g で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^g で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^g で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0-2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または $-(CH_2)_r-5- \sim 10-$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子および N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^g で置換されている；

R^f は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニル；

R^g は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニル；

R^h は、それぞれ独立して、0-2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0-2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または $-(CH_2)_n-5- \sim 10-$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子および N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^g で置換されている；

R^i は、それぞれ独立して、 H 、0-2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0-2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または $-(CH_2)_n-5- \sim 10-$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子および N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^g で置換されている；

n は、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれ；

p は、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

r は、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれ；

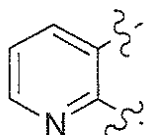
s は、それぞれ、0、1、2、および3から選ばれ；そして

t は、それぞれ、0、1、2、3、および4から選ばれる；

ただし、

(i)環Bが

【化3】



であって、

d) Y が O 、環Aが3- CF_3 -フェニルであるときは、 R^6 は4-Me-フェニル以外の基；

e) Y が O 、環Aがチエニル、フェニル、ジメチル置換フェニルまたはフルオロフェニルであるときは、 R^6 はメチル置換ジヒドロインデニル以外の基；

f) Y が O 、環Aが非置換チアゾリルであるときは、 R^6 はフェニルまたは置換フェニル以外の基；

g) Y が S 、環Aがフェニルであるときは、 R^6 は4-Me-フェニル以外の基；

(ii)環Bが

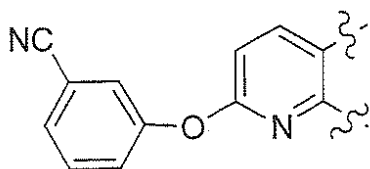
10

20

30

40

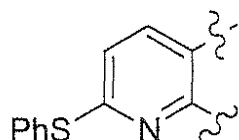
【化 4】



であり、YがOであるときは、環 A は3-CN-フェニル以外の基であり；または

(iii)環 B が

【化 5】



10

であり、YがSであるときは、環 A はフェニルまたは置換フェニル以外の基である、

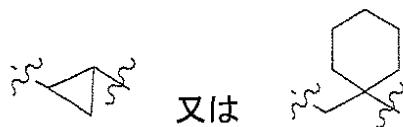
で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

【請求項 2】

X_2 が単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、

【化 6】

20



である請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

Yが O、S、NH、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCHMe}-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CO}_2\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{CONH}-$ である請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

WがOで、YがO、S、またはNHである請求項 1 の化合物。

30

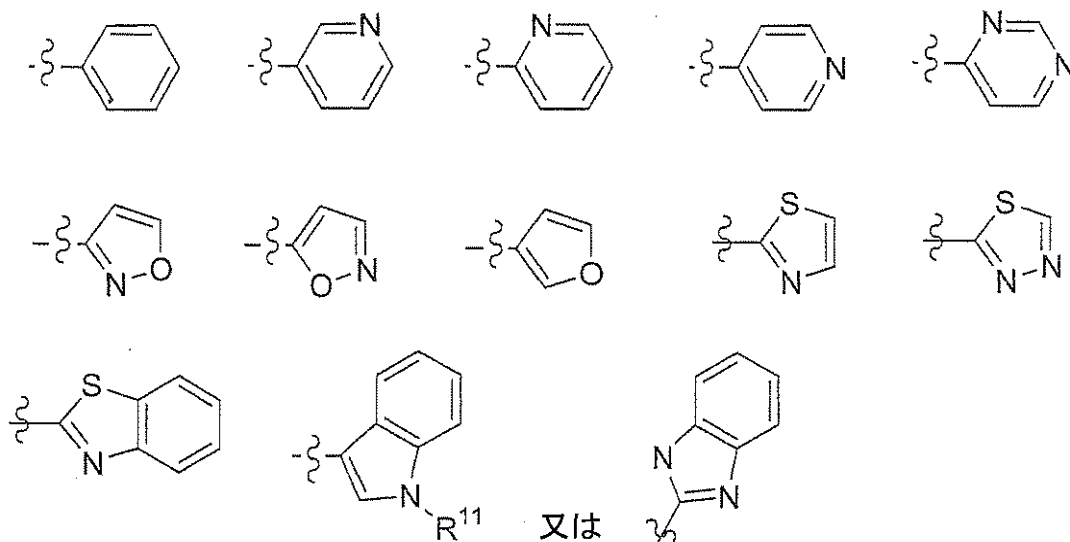
【請求項 5】

環 A が0-5個の R^1 で置換され、かつフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、およびベンズイミダゾリルから選ばれる基である請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

環 A が0-5個の R^1 で置換され、かつ下記式：

【化 7】



10

から選ばれる基である請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2 個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2 個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2 個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-5 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5 \sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子および N、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなり 0-5 個の R^b で置換されている；

20

あるいは、隣接する 2 個の炭素原子上の 2 個の R^1 がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子および N、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選ばれる 0-3 個の追加ヘテロ原子および 0-2 個のカルボニル基からなる 5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は 0-4 個の R^b で置換されている、請求項 1 の化合物。

30

【請求項 8】

R^6 が、0-3 個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -フェニルまたは 0-3 個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -ピリジルであり；

R^{6a} が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4} \text{アルキル})_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、0-2 個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2 個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2 個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2 個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5 \sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子および N、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選ばれる 1-4 個のヘテロ原子からなり 0-2 個の R^e で置換されている；

40

あるいは、隣接する原子上の 2 個の R^{6a} がそれらが結合する原子と共に炭素原子および N、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選ばれる 0-2 個のヘテロ原子、0-1 個のカルボニル基および 0-3 個の二重結合からなる 5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は 0-2 個の R^b で置換されている、請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

R^{11} が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0-2 個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(C_{1-8} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(CH_2$

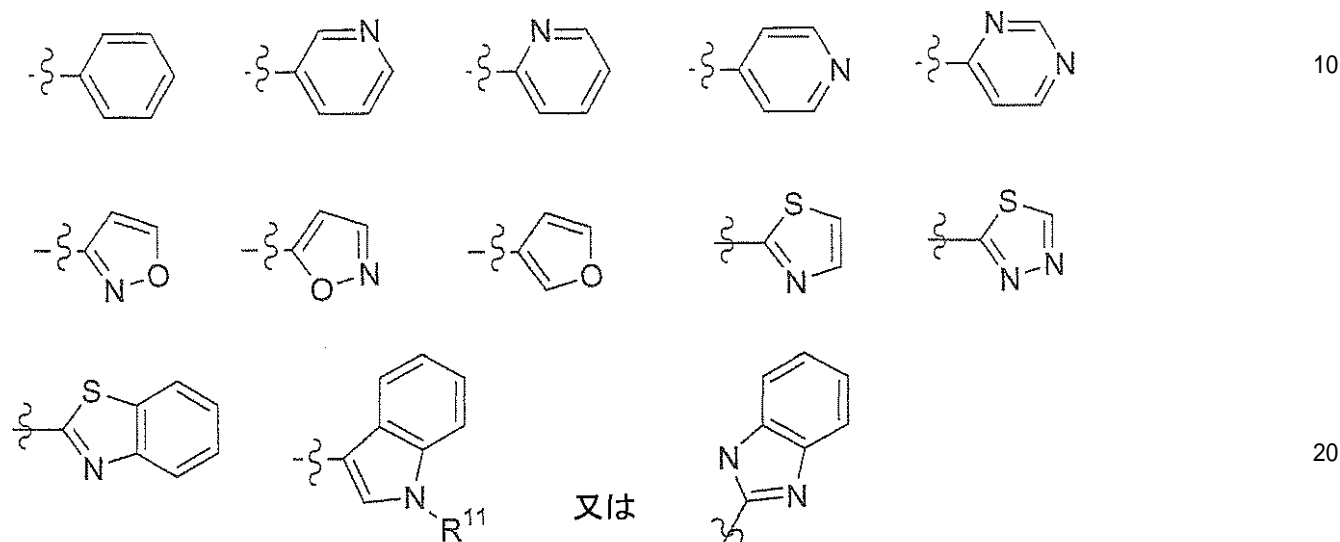
50

)nフェニル、 $-(CR^f R^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^f R^f)_r-5- \sim 10-$ 員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個の R^b で置換されており、該ヘテロ環は0-2個の R^b で置換され、炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる、請求項1の化合物。

【請求項10】

環Aが0-5個の R^1 で置換され、かつ下記式：

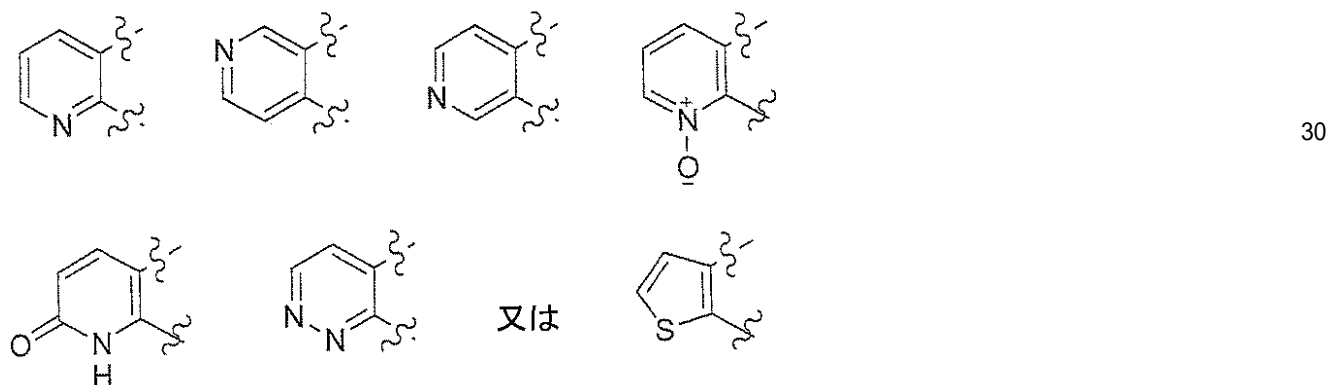
【化8】



から選ばれる基であり；

環Bが0-3個の R^7 で置換され、かつ下記式：

【化9】

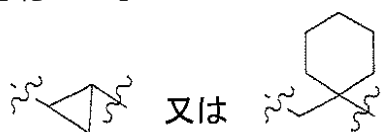


から選ばれる基であり；

WがOであり；

X_2 が単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-CH_2CHMe-$ 、 $-CH_2CO-$ 、

【化10】



であり；

YがO、S、NH、 $-OCH_2-$ 、 $-OCHMe-$ 、 $-OCH(CO_2Me)-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ であり；

R^1 が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^f R^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^f R^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^f R^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^f R^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^f R^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ

キサボロラニル、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の R^1 がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個の R^b で置換されており；

R^6 が、0-3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニルまたは0-3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -ピリジルであり；

R^{6a} が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル $-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル $-O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル $-C(O)NH-$ 、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^b で置換されている；

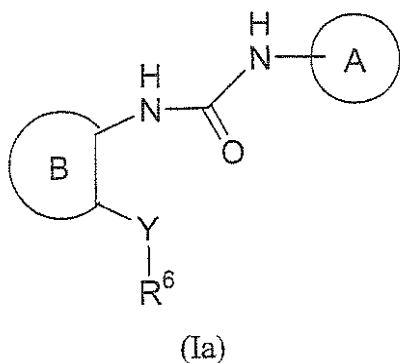
あるいは、隣接する原子上の2個の R^{6a} がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^b で置換されており；

R^{11} が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個の R^b で置換されており、該ヘテロ環は0-2個の R^b で置換され、炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる、請求項1の化合物。

【請求項11】

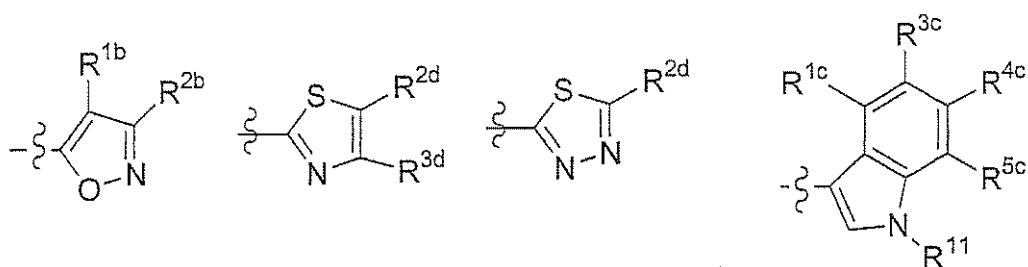
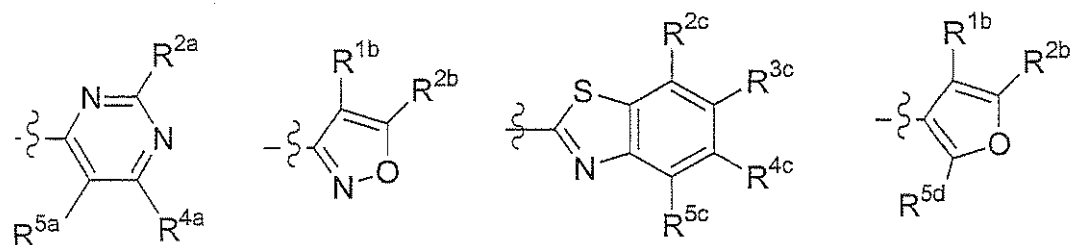
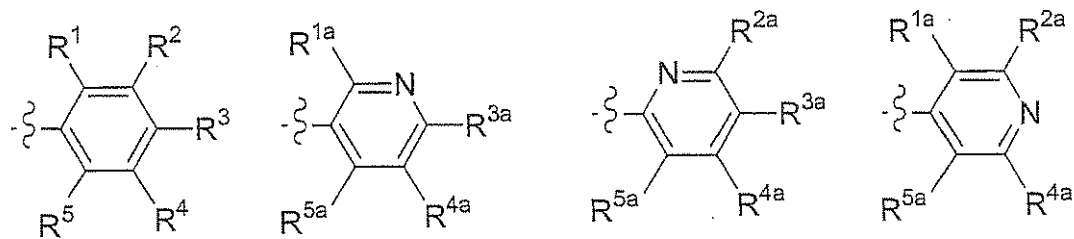
下記式(Ia)：

【化11】

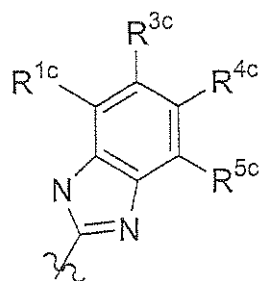


[式中、環Aは

【化 1 2】

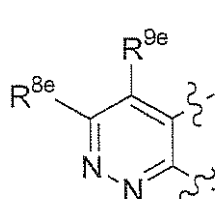
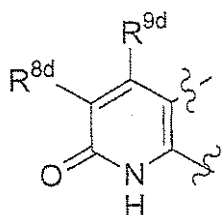
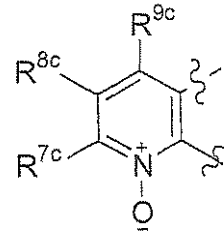
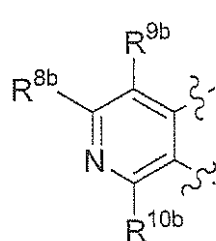
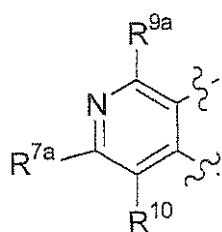
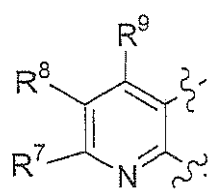


又は

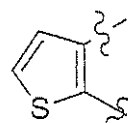


環 B は

【化 1 3】



又は



R^1, R^{1a}, R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、 NH_2 、または OH;
 $R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}$ および R^{3d} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、O
 Me、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-$

10

20

30

40

50

Pr)、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または $-OCH(Et)$ (ピリジン-4-イル)；

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、NH₂、NMe₂、 $-CH_2NMe_2$ 、NEt₂、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF₃-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(4-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、-CH(Me)OBn、-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)、-CH(Me)O(4-OPh-Bn)、-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)、-CH(Me)OCH₂(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、-CH₂NHBn、 $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2N(Me)Bn$ 、-CH(Me)NHCH₂-ピリジン-2-イル、-CH(Me)NHCH₂-ピリジン-4-イル、-CH(Me)NHCH₂(6-Cl-ピリジン-3-イル)、-CH(Me)N(Me)(i-Bu)、-CH(Me)N(Me)Bn、-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)、-CH(Me)N(Me)CH₂CH₂Ph、-CH(Me)N(Me)CH₂-ピリジン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-ピリジン-3-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-ピリジン-4-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-フラン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-チエン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-(5-Me-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Me)CH₂-(5-Cl-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Et)Bn、-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)、-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Bn)CH₂CN、-CH(Me)N(Bn)CH₂CH₂OH、-CH(Me)N(Bn)CH₂CO₂Me、-CH(Me)N(Bn)CH₂CONMe₂、-CH(Me)N(Bn)CH₂CON(Me)(Bn)、-CH(Me)-イソインドリン-2-イル、-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、 $-C(CF_3)_2OH$ 、-COMe、CO₂Et、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-CH₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4

-イル)メトキシ、

(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(O)(OEt)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または、-CO₂Me、-CH₂OHおよび-CH₂OMeから選ばれる基で適宜置換されたC₃₋₆シクロアルキル；

10

あるいは、R¹ + R²、R² + R³、R³ + R⁴、R⁴ + R⁵、R^{1a} + R^{2a}、R^{2a} + R^{3a}、R^{3a} + R^{4a}、R^{4a} + R^{5a}、R^{1b} + R^{2b}、R^{1c} + R^{3c}、R^{2c} + R^{3c}、R^{2d} + R^{3d}、R^{3c} + R^{4c}、またはR^{4c} + R^{5c}は、それらが結合する炭素原子と共に5 - ~ 10 - 員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子および0-3個のN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれるヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR^bで置換されている；

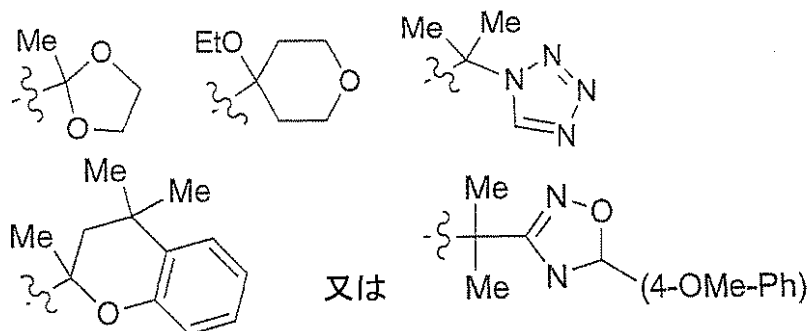
R⁶は、0-3個のR^aで置換された-(CH₂)_n-フェニルまたは0-3個のR^aで置換された-(CH₂)_n-ピリジル；

20

R^{6a}は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)₂CN、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)₂OMe、-C(Me)₂OEt、-C(Me)₂OPr、-CHMeO(CH₂)₂OMe、-C(Me)₂OBu、-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe、-C(Me)(OMe)CH₂OMe、-C(Me)₂O(CH₂)₂N(i-Bu)₂、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(ピリジン-2-イル)、-C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(t-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(t-Bu)、-C(Et)₂OH、-C(Pr)₂OH、-C(CH₂CH=CH₂)₂OH、-C(CH₂CH=CH₂)₂OMe、-C(Et)₂OMe、-C(Et)₂OEt、-C(Et)₂OPr、COMe、COPh、CO₂Me、CO₂Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO₂(t-Bu)、-OCH₂CO₂(t-Bu)、CF₃、OCF₃、C₁₋₄アルキルオキシ、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe₃、

30

【化14】



40

であり；

あるいは、隣接する原子上の2個のR^{6a}がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれる0 - 2個のヘテロ原子、0 - 1個のカルボニル基および0 - 3個の二重結合からなる5 - ~ 7 - 員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR^bで置換されている；

R⁷、R^{7a}、およびR^{7c}は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、または-CH₂NH(CO)H；

R⁸、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、およびR^{8e}は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF₃、

50

;

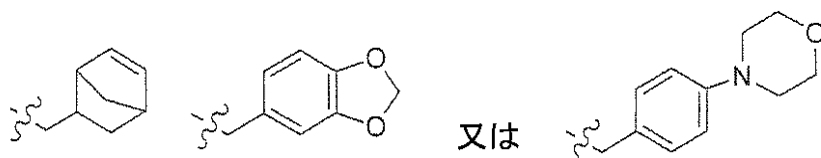
R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、および R^{9e} は、それぞれ独立して、H または Me;

R^{10} 、および R^{10a} は、それぞれ独立して、HまたはMe;

R^{11} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、OMe、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)$ ベンジル、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)O$ ベンジル、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2$ フェニル、 $-S(O)_2$ ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、 $-CH_2CH(Me)Ph$ 、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO₂Me-Bn、

【化 1 5】

10



であり;

YはO、S、または NH;

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、CO₂H、NH₂、CF₃、OCF₃、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、または ベンジル;

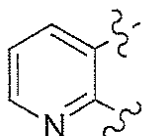
nは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ;

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ;

ただし、環 B が

20

【化 1 6】



であって、

a) YがO、環 A が3-CF₃-フェニルであるときは、 R^6 は4-OMe-フェニル以外の基;

30

b) YがO、環 A が非置換チアゾリルであるときは、 R^6 はフェニルおよび置換フェニル以外の基;

c) YがS、環 A がフェニルであるときは、 R^6 は4-Me-フェニル以外の基;

である]

で示される化合物、またはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

【請求項 1 2】

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、またはOH;

R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{3d} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、NO₂、CF₃、OCF₃、2-CH₂N(Me)₂-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-

50

イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、および R^{4c} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH₂O-t-Bu、CF₃、OCHF₂、OCF₃、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₃NMe₂、-O(CH₂)₄NMe₂、-OCH(Et)CH₂OMe、CN、NH₂、NMe₂、-CH₂NMe₂、NEt₂、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF₃-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(4-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)₂OH、-C(Me)₂CH₂OH、-C(CF₃)₂OH、-COMe、CO₂Et、-CH₂CO₂Me、-C(Me)₂CO₂Me、-O(CH₂)₅CO₂Et、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂OCOME、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-CH₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(O)(OEt)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または、-CO₂Me、-CH₂OHおよび-CH₂OMeから選ばれる基で適宜置換されたC₃₋₆シクロアルキル；

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、またはOMe；あるいは、 $R^1 + R^2$ 、 $R^2 + R^3$ 、 $R^3 + R^4$ 、 $R^4 + R^5$ 、 $R^{1a} + R^{2a}$ 、 $R^{2a} + R^{3a}$ 、 $R^{3a} + R^{4a}$ 、 $R^{4a} + R^{5a}$ 、 $R^{1b} + R^{2b}$ 、 $R^{1c} + R^{3c}$ 、 $R^{2c} + R^{3c}$ 、 $R^{2d} + R^{3d}$ 、 $R^{3c} + R^{4c}$ 、または $R^{4c} + R^{5c}$ は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれる0-3個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR^bで置換されている；

請求項11の化合物。

【請求項13】

環Aが、下記式：

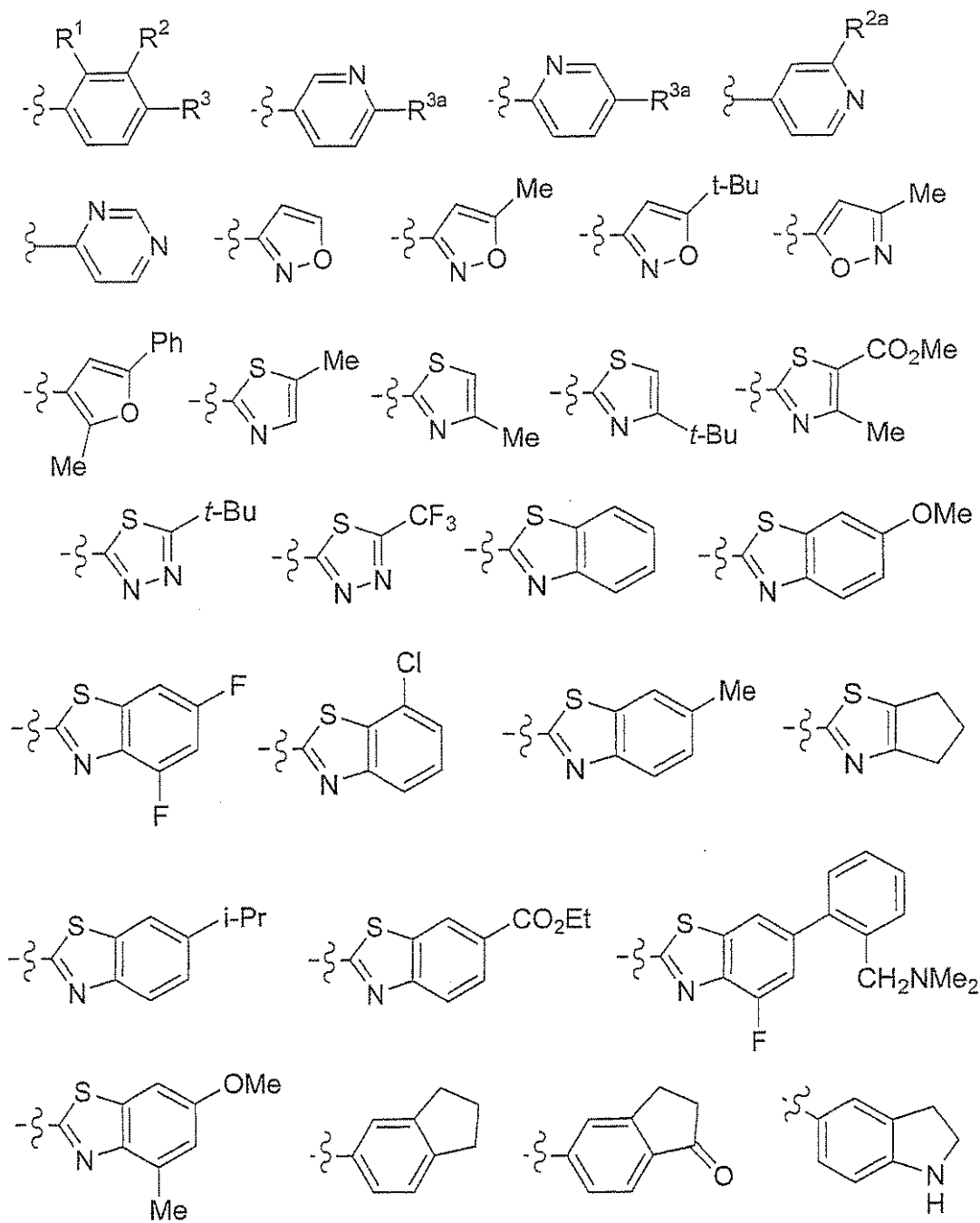
10

20

30

40

【化 17】

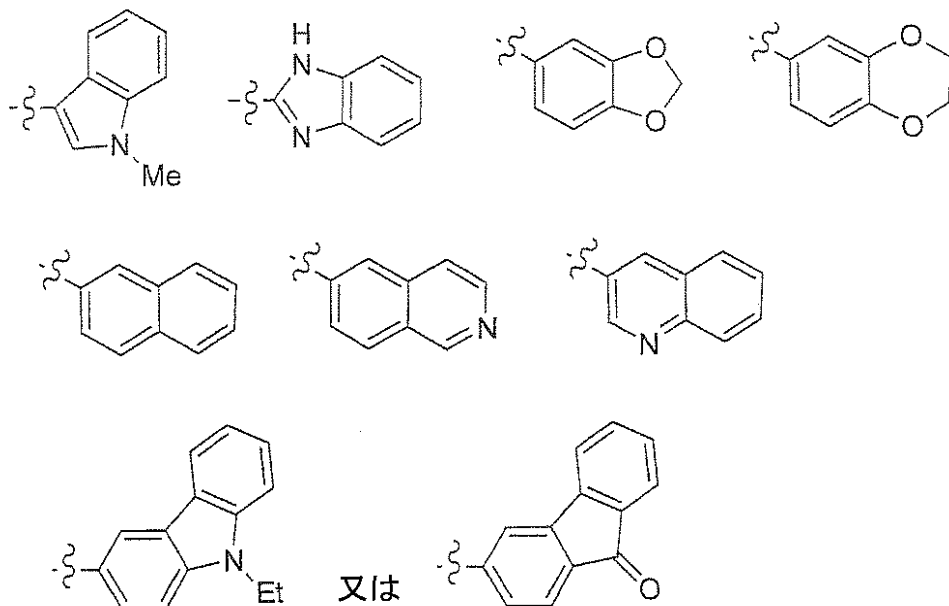


10

20

30

【化 18】



10

で示される基であり；

R^1 がH、またはF；

20

R^2 がH、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または $-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)$ ；

30

R^2 がF、Cl、Br、Me、または t-Bu；

R^3 がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、NH₂、NMe₂、 $-CH_2NMe_2$ 、NEt₂、 $-NHPh$ 、 $-N(Me)Ph$ 、 $-NH(4-OMe-Ph)$ 、 $-NH(2-CF_3-Ph)$ 、 $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)O(i-Pr)$ 、 $-CH(Me)O(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)$ 、 $-C(Me)_2OH$ 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-COMe$ 、 CO_2Et 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、Ph、 $2-CH_2OH-Ph$ 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $3-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $4-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph$ 、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキ

40

50

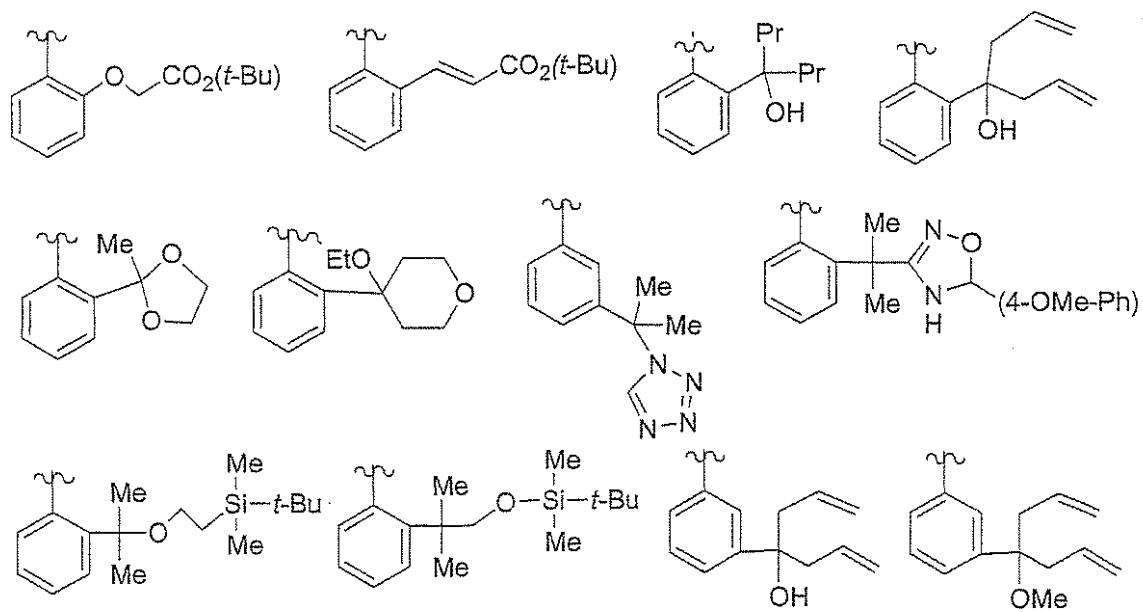
シ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、

(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH₂OH-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO₂Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または -OP(O)(OEt)₂;

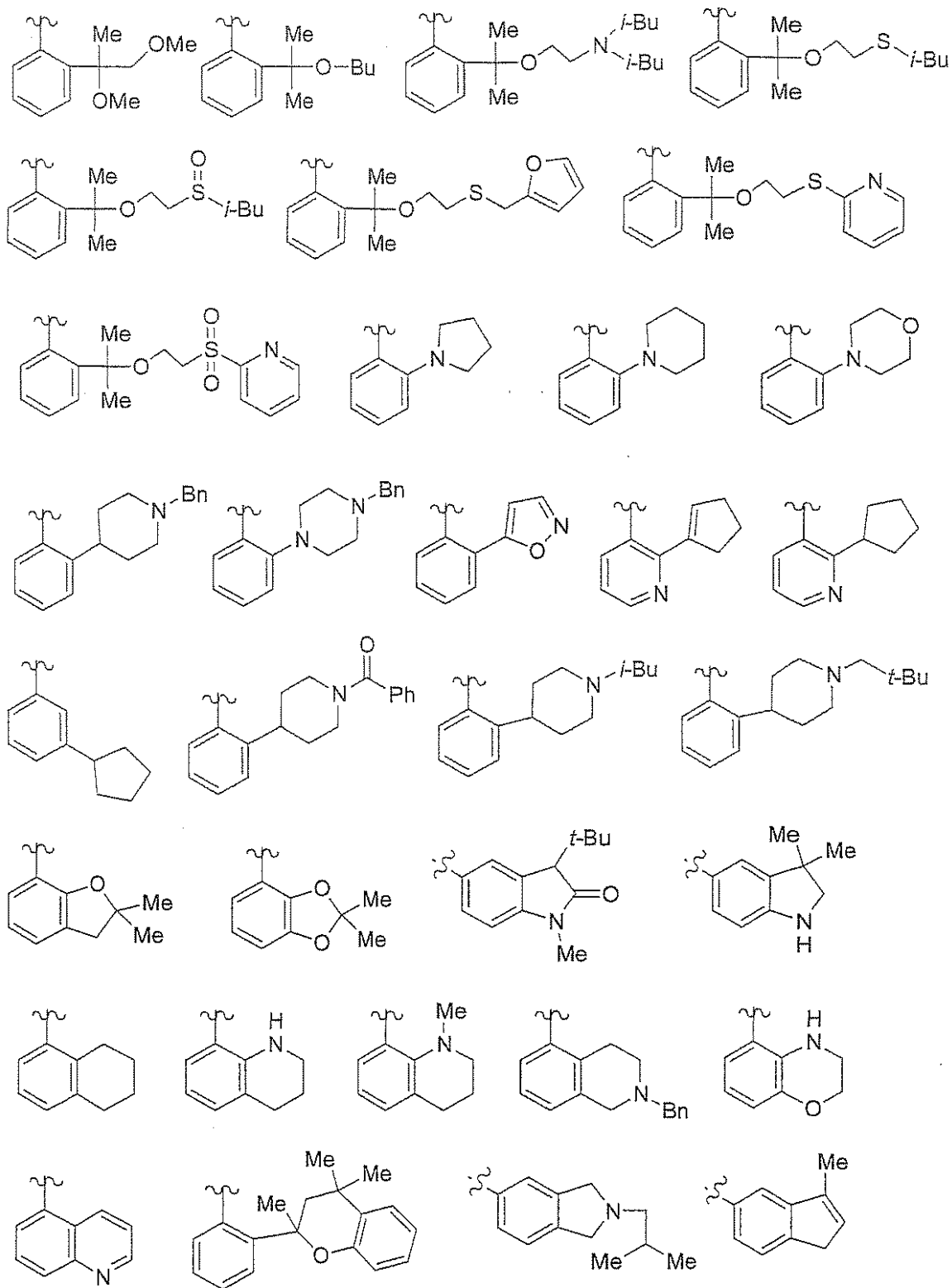
R^{3a}がMe、Cl、CF₃、-NHPh、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシ;

R⁶が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)₂CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe₃-Ph、3-SiMe₃-Ph、2-C(Me)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂OEt-Ph、2-C(Me)₂OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OH-Ph、2-C(Et)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OEt-Ph、2-C(Et)₂OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO₂Et-Ph、3-CO₂Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO₂Me-3-F-Ph、2-CF₃-Bn、1-ナフチル、

【化 19】



【化 20】



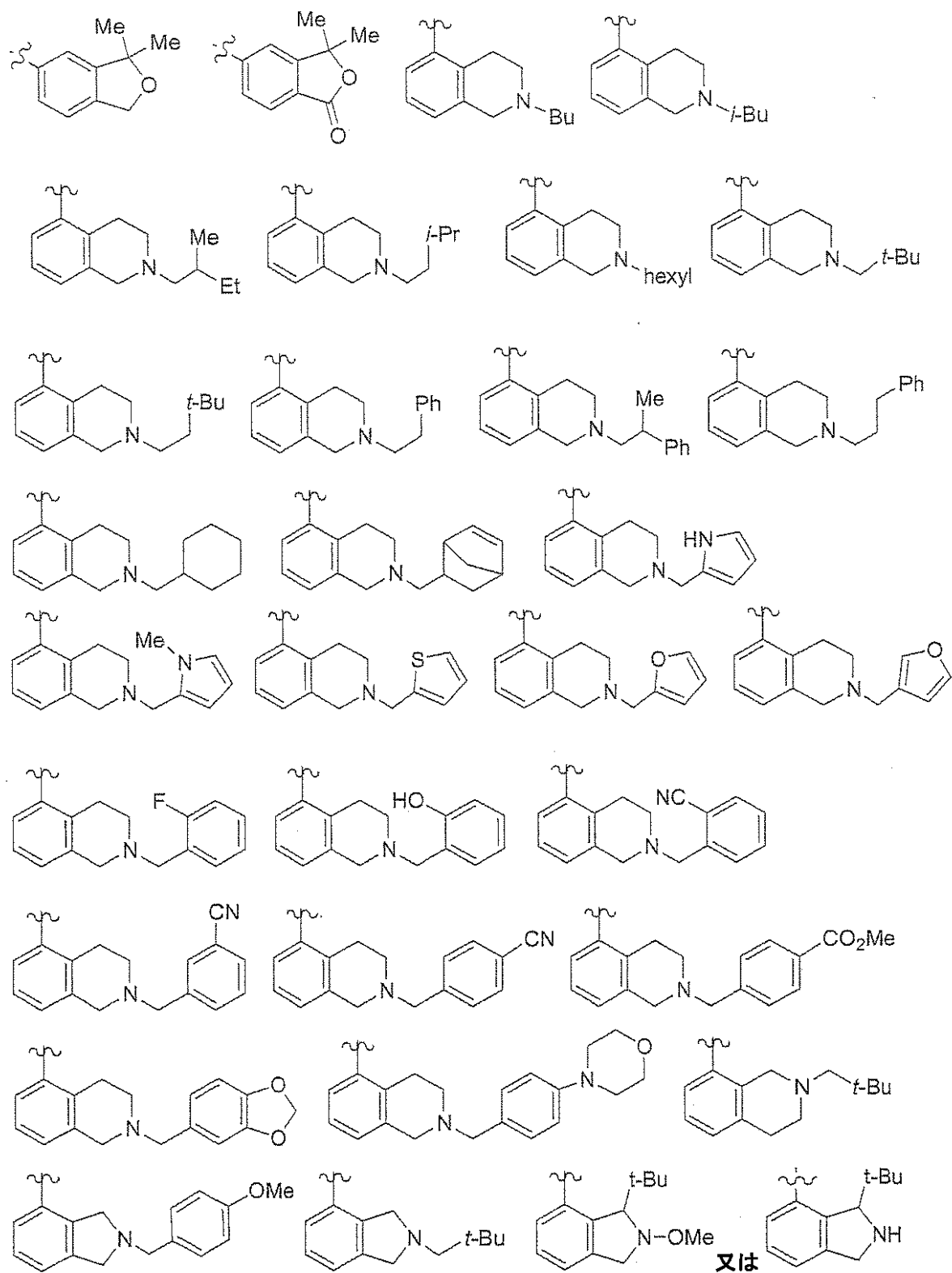
10

20

30

40

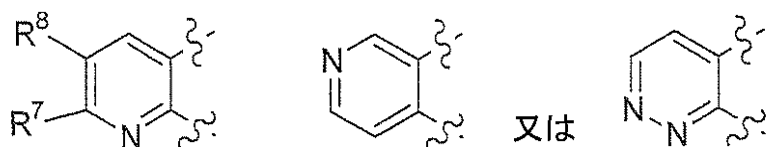
【化 2 1】



であり；

環 B が、下記式：

【化 2 2】



で示される基であり；

R^7 が H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、
または $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})\text{H}$ ；

R^8 が H、Me、Cl、Br、CN、または CF₃；および

Y が O、S、または NH である、

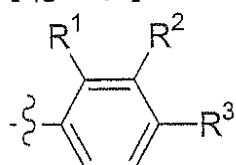
請求項 11 の化合物。

10

【請求項 14】

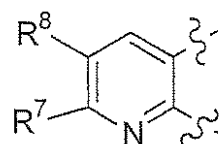
環 A が

【化 2 3】



環 B が

【化 2 4】



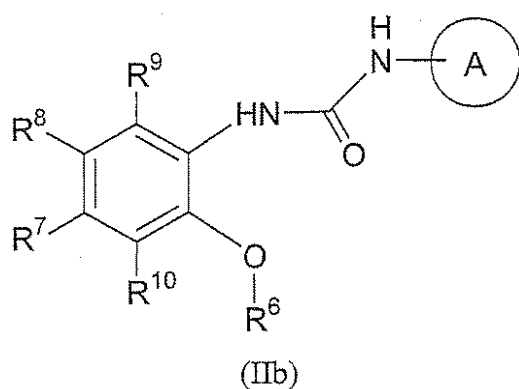
Y が O である、請求項 11 の化合物。

【請求項 15】

下記式 (IIb)：

30

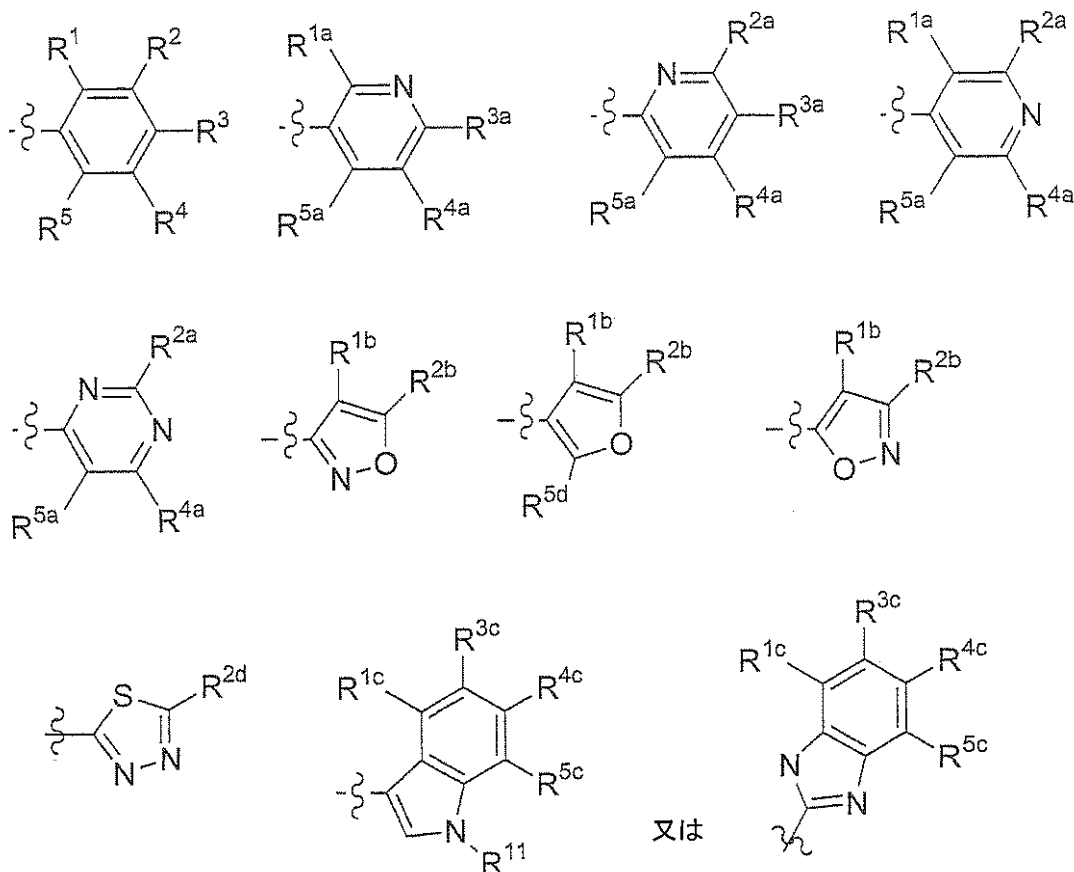
【化 2 5】



40

[式中、環 A は

【化 2 6】



10

20

40

50

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、またはOH;

R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{3d} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または $-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)$;

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、および R^{4c} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、NH₂、NMe₂、 $-CH_2NMe_2$ 、NEt₂、 $-NHPh$ 、 $-N(Me)Ph$ 、 $-NH(4-OMe-Ph)$ 、 $-NH(2-CF_3-Ph)$ 、 $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)O(i-Pr)$ 、 $-CH(Me)O(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-COMe$ 、 CO_2Et 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C$

(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂OCOMe、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-C
H₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、
Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベン
ゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ
、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-
ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエト
キシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘ
キシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジ
ン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒ
ドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラ
ゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-
イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、
1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H
-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチ
ル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-
4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル
メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル
メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メ
トキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチ
ル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メ
トキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキ
ソラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イ
ル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-
4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ
オキサボロラニル、-OP(O)(OEt)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または、-CO₂Me、-C
H₂OHおよび-CH₂OMeから選ばれる基で適宜置換されたC₃₋₆シクロアルキル；

10

20

R⁴、R^{4a}、R⁵、R^{5a}、R^{5c}、およびR^{5d}は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、または OMe
；

あるいは、R¹ + R²、R² + R³、R³ + R⁴、R⁴ + R⁵、R^{1a} + R^{2a}、R^{2a} + R^{3a}、R^{3a} + R^{4a}
、R^{4a} + R^{5a}、R^{1b} + R^{2b}、R^{1c} + R^{3c}、R^{2c} + R^{3c}、R^{2d} + R^{3d}、R^{3c} + R^{4c}、またはR^{4c} +
R^{5c}は、それらが結合する炭素原子と共に5 - ~ 10 - 員炭素環またはヘテロ環を形成し、該
炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれる0-3個のヘ
テロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR^bで
置換されている；

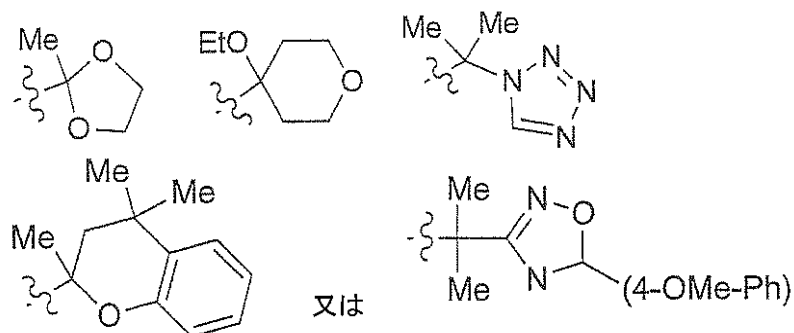
30

R⁶は、0-3個のR^aで置換された-(CH₂)_n-フェニルまたは0-3個のR^aで置換された-(CH₂)
_n-ピリジル；

R^{6a}は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)₂CN、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈ア
ルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)₂OMe、-C(Me)₂OEt、-C(Me)₂OPr、-CHMeO(CH₂)₂OMe
、-C(Me)₂OBu、-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe、-C(Me)(OMe)CH₂OMe、-C(Me)₂O(CH₂)₂N(i-Bu)₂、-C(M
e)₂O(CH₂)₂S(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(フラン-2-イルメチル
)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(ピリジン-2-イル)、-C(Me)
)₂CH₂OSi(Me)₂(t-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(t-Bu)、-C(Et)₂OH、-C(Pr)₂OH、-C(CH₂CH
=CH₂)₂OH、-C(CH₂CH=CH₂)₂OMe、-C(Et)₂OMe、-C(Et)₂OEt、-C(Et)₂OPr、COMe、COPh、CO₂
Me、CO₂Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO₂(t-Bu)、-OCH₂CO₂(t-Bu)、CF₃、OCF₃、C₁₋₄アルキルオ
キシ、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル
、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペ
リジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COP
h-ピペリジン-4-イル、-SiMe₃、

40

【化 2 7】



10

であり：

あるいは、隣接する原子上の2個のR^{6a}がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(0)pから選ばれる0 - 2個のヘテロ原子、0 - 1個のカルボニル基および0 - 3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR^bで置換されている；

R⁷ は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、または -CH₂NH(CO)H;

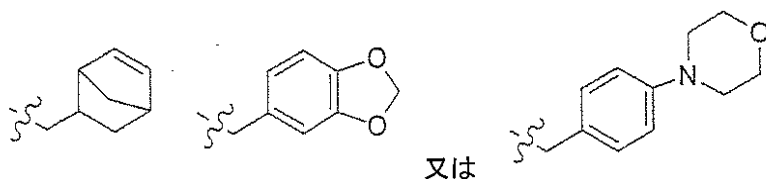
R^8 は、H、Me、Cl、Br、またはCN:

R⁹ は、HまたはMe:

R^{10} は、HまたはMe:

R¹¹は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、OMe、-C(O)(C₁₋₆アルキル)、-C(O)フェニル、-C(O)ベンジル、-C(O)O(C₁₋₆アルキル)、-C(O)Oベンジル、-S(O)₂(C₁₋₆アルキル)、-S(O)₂フェニル、-S(O)₂ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、-CH₂CH(Me)Ph、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO₂Me-Bn、

【化 2 8】



30

であり；

R^bは、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、OH、CO₂H、NH₂、CF₃、OCF₃、C₁₋₄アルキルオキシ、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、またはベンジル；

n は、それぞれ、0、1、および2から選ばれ：

p は、それぞれ、0、1、および2から選ばれ：

ただし、

(i) R⁷、R⁸、R⁹ およびR¹⁰がH、R⁶がPhであるときは、環AはPh、4-F-Ph、4-Cl-Ph、4-Me-Ph、4-OMe-Ph、4-OBn-Ph、2,4-ジCl-Ph、および3,4-ジOMe-Ph以外の基；

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が H、 R^6 が 4-Cl-Ph であるときは、環 A は Ph および 4-Cl-Ph 以外の基；

(iii) R^7 、 R^9 および R^{10} が H、 R^8 が Cl、 R^6 が Ph であるときは、環 A は 4- CO_2Et -Ph 以外の基；

(iv) R^7 、 R^9 および R^{10} が H、 R^8 が F または Cl、 R^6 が 4-F-Ph であるときは、環 A は 4-Cl-Ph 以外の基：

(v) R^7 、 R^9 および R^{10} が H、 R^8 が F、Cl、または Br、 R^6 が 4-F-Ph、4-Cl-Ph または 4-Br-Ph、であるときは、環 A は 3-Cl-Ph、2,4-ジ Cl-Ph、および 3,4-ジ Cl-Ph 以外の基；または

50

メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R^{2a} がF、Cl、Br、Me、または t-Bu；

R^3 がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-OCH(Me)CH₂O-t-Bu、CF₃、OCHF₂、OCF₃、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₃NMe₂、-O(CH₂)₄NMe₂、-OCH(Et)CH₂OMe、CN、NH₂、NMe₂、-CH₂NMe₂、NEt₂、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF₃-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(4-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(Me)₂OH、-C(Me)₂CH₂OH、-C(CF₃)₂OH、-COMe、CO₂Et、-CH₂CO₂Me、-C(Me)₂CO₂Me、-O(CH₂)₅CO₂Et、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂OCOMe、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-CH₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH₂OH-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO₂Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または -OP(O)(OEt)₂；

R^{3a} がMe、Cl、CF₃、-NHPh、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシ；

R^6 が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)₂CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe₃-Ph、3-SiMe₃-Ph、2-C(Me)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂OEt-Ph、2-C(Me)₂OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OH-Ph、2-C(Et)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OEt-Ph、2-C(Et)₂OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO₂Et-Ph、3-CO₂Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメ

10

20

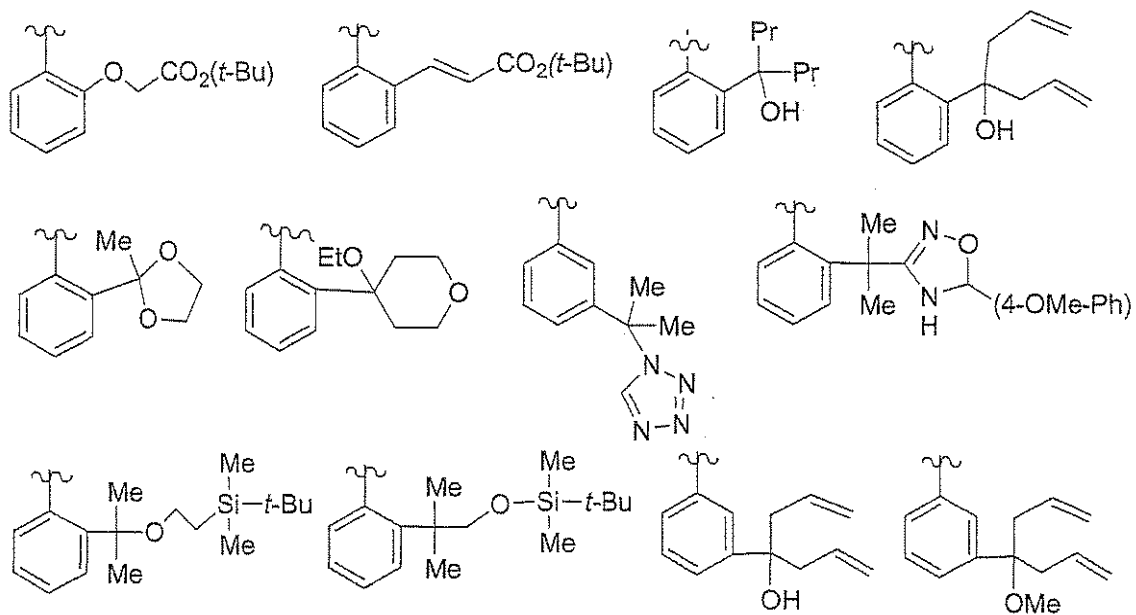
30

40

50

トキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、
 2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、2-C
 OMe-3-F-Ph、2-CO₂Me-3-F-Ph、2-CF₃-Bn、1-ナフチル、

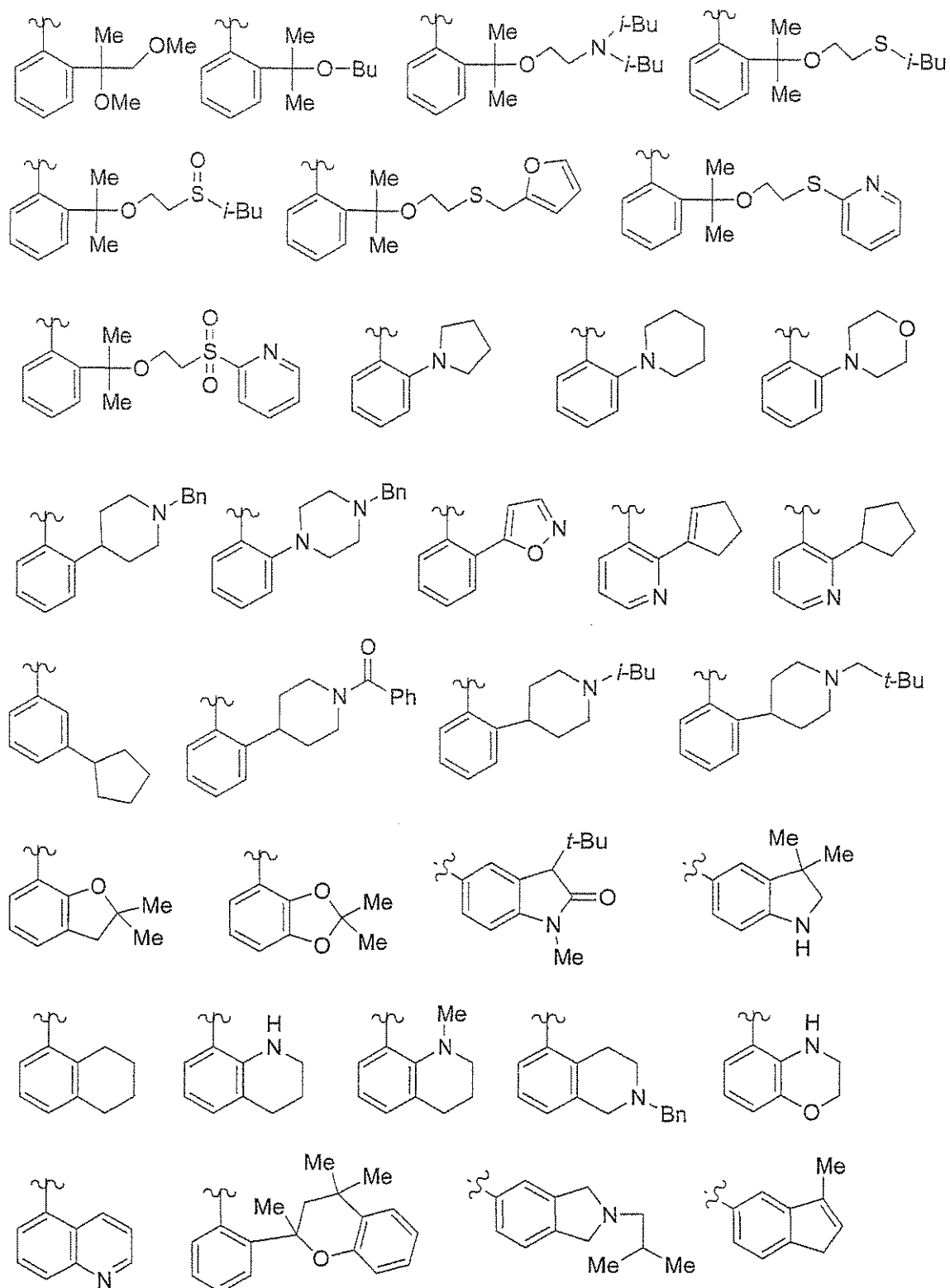
【化 3 0】



10

20

【化 3 1】



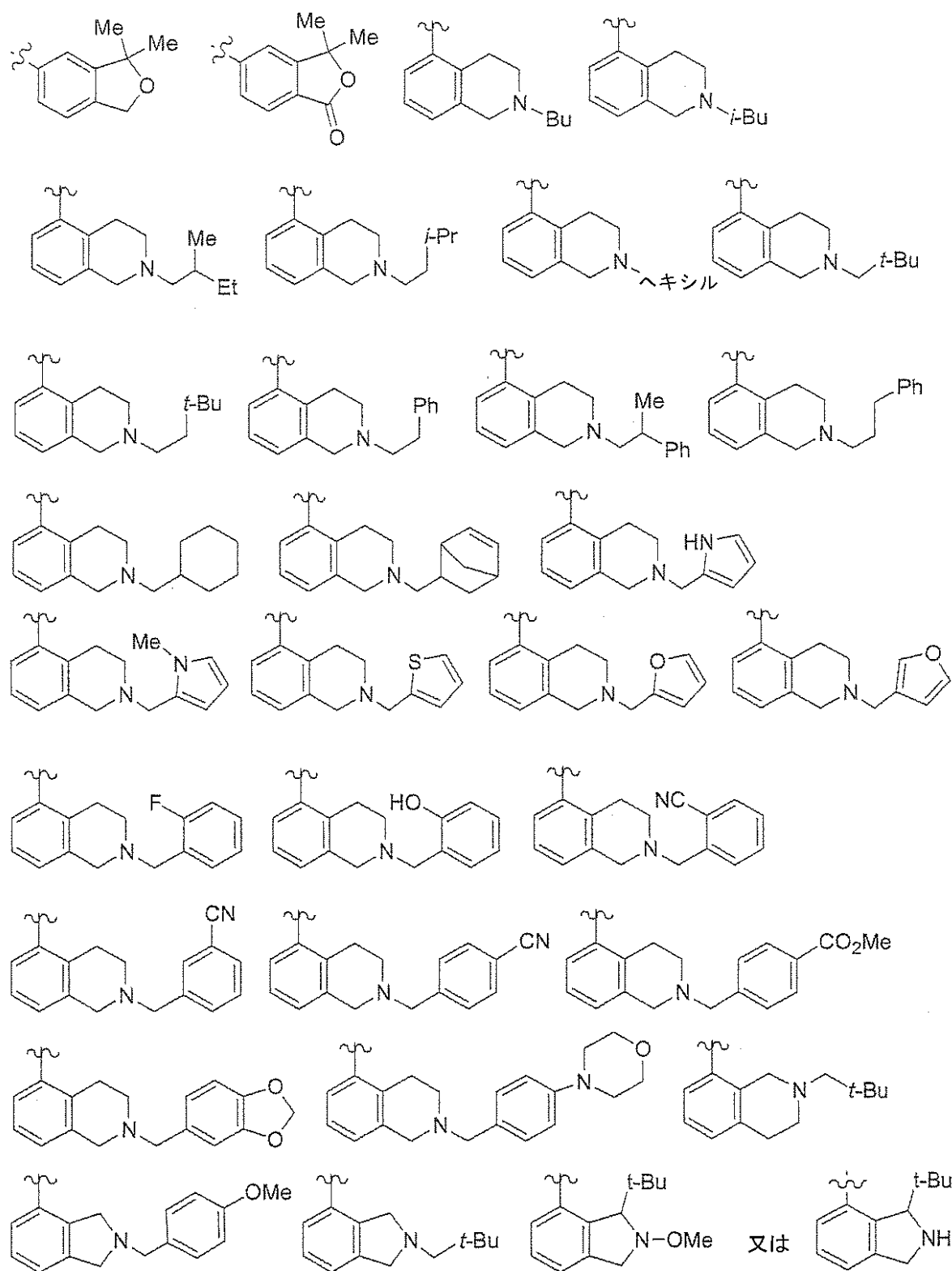
10

20

30

40

【化 3 2】



10

20

30

40

であり；

R^7 が H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、
または -CH₂NH(CO)H；および

R^8 が H、Me、Cl、Br、または CN である、

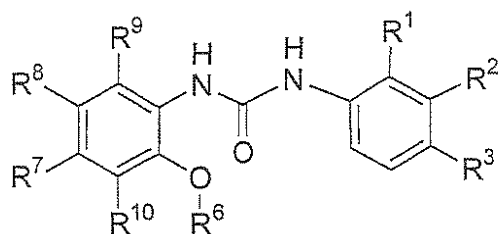
請求項 15 の化合物。

【請求項 17】

下記式 (I I c)：

50

【化 3 3】



(IIc)

[式中、 R^1 は、H または F;

R^2 は、H または F;

R^3 は、H、Me、t-Bu、F、 OCF_3 、または O-t-Bu;

R^6 は、2-t-Bu-Ph、3- CF_3 -Ph、3-I-Ph、3- CH_2OMe -Ph、2-Me-5-F-Ph、Bn、4-t-Bu-Bn、4-Br-Bn、4- OCF_3 -Bn、-CH(Me)Ph、または -CH(CO_2Me)Ph;

R^7 は、H または CN;

R^8 は、H、CN、 CO_2Me ;

R^9 は、H; および

R^{10} は、H、Me、 NH_2 、または - CH_2OMe である]

で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

【請求項 18】

下記の群：

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(3-イソプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-シクロヘキシルフェニル)ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(3-エチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(ピフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレア;

1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-ナフタレン-2-イル-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

10

20

30

40

50

- 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(4-ベンジル-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-イソプロピル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-p-トリル-ウレア;
- 1-[2-(3-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェニルスルファニル)-ピリジン - 3 - イル]-3-p-トリル-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-プロピル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-フェノキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-イソプロポキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-イソキノリン-7-イル-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-フェニルアミノ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(9-エチル-9H-カ

ルバゾール-3-イル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-ジエチルアミノ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ウレア;

1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

2-(4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)酢酸メチル;

2-(4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-2-メチルプロパン酸メチル;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-(2'-N,N-ジメチルアミノメチルフェニル))ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-モルホリノフェニル)ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノピリジン-3-イル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(メチルチオ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-シアノピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロ-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[6-ブromo-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリ 50

フルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メチルアミノピリジン-3-イル]-3-p-トリル-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノ-ピリジン-3-イル]-3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノ-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノ-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル]-3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-ウレア; 10

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-メチル-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-メチル-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシ-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-クロロ-ピリジン-3-イル]-3-p-トリル-ウレア;

1-(2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 20

1-(2-(2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア; 30

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2,2-ジメチル-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(4-ブトキシフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア; 40

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-シクロペンチルオキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3,3-ジメチル-ブトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(2-tert-ブトキシ-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-メトキシ- 50

ベンジルオキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-プロポキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-メチル-シクロペンチルオキシ)-フェニル]-ウレア; 10

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-ウレア;

1-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸メチル;

1-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-シクロブタンカルボン酸メチル;

1-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-シクロペンタンカルボン酸メチル;

1-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-シクロヘキサンカルボン酸メチル; 20

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-メトキシメチル-シクロプロピル)-フェニル]-ウレア;

1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-[2-(2-トリメチルシラニル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-[2-(3-トリメチルシラニル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-トリメチルシラニル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-シクロペンチル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア; 30

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-2-フルオロ-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロポキシ)-2-フルオロ-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロポキシ)-フェニル]-ウレア; 40

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-ウレア;

1-(3-プロモ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-エトキシ-2-フルオロ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-ベンジル-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フ 50

エニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-ウレア;

2-(4-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル;

5-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾエート;

1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル; 10

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3'-ジメチルアミノメチル-3-フルオロ-ピフェニル-4-イル)-ウレア;

1-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4'-ジメチルアミノメチル-3-フルオロ-ピフェニル-4-イル)-ウレア;

1-(2-(2-(イソプロピルチオ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 20

1-(2-(2-ヨードフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-フルオロ-2'-ヒドロキシメチル-ピフェニル-4-イル)-ウレア;

1-(2-(2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-ベンゾイルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチル-6-シアノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 30

1-(2-(2-(4-ヒドロキシヘプタン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)-フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(インドリン-5-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(9-オキソ-9H-フルオレン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ウレア; 40

1-(2-(2-(4-ヒドロキシヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

4-(3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレイド)-3-フルオロフェニル ジエチルホスフェート;

1-(2-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)-フェニル)ウレア;

1-(2-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオ 50

ロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-アミノフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-(2-(5-(4-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-モルホリノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[3-フルオロ-2'-(5)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル]-ピフェニル-4-イル]-ウレア;

1-(2-(2,3-ジメトキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(キノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロン-2-イル)フェニル)ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2'-ジメチルアミノメチル-ピフェニル-3-イル)-ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-エトキシペンタン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-メトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-メトキシペンタン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-プロボキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)プロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(1-(2-メトキシエトキシ)エチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-シアノプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(2-ビニルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-(プロブ-1-エン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-シクロプロピルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

(E)-tert-ブチル 3-(2-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)アクリレート;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(メチル(フェニル)アミノ)フェニル)ウレア;

10

20

30

40

50

- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(4-メチルシクロヘキシルオキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 6-(4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)ヘキサノ酸エチル; 10
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(イソペンチルオキシ)フェニル)ウレア;
- 9-(4-{3-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレイド}-フェノキシ)-ノナン酸メチル;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)フェニル)ウレア;
- 4-((4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)メチル)安息香酸メチル;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア; 20
- 4-(4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)-シクロヘキサノカルボン酸エチル;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(4-メチルシクロヘキシルオキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア;
- 1-(4-(1-ベンジルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 30
- 1-(4-(2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- (S)-1-(4-(1-ベンジルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 4-((4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)-3-フルオロフェノキシ)メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル;
- 4-((4-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア; 40
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(4-メトキシフェニルアミノ)フェニル)ウレア;
- 1-(4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 4-((3-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)メチル)安息香酸メチル;
- (S)-1-(4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-((4-ベンジルモルホリン-2-イル)メトキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 50

9-(3-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェノキシ)-ノナン酸メチル;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-((1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;

1-(4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

(R)-1-(3-(1-ベンジルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(3-(2-(1H-ピロール-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-((1-フェネチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)メトキシ]-フェニル]-ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-(4-ベンジル-モルホリン-2-イル)メトキシ]-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-((S)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-ピリジン-4-イル)メチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-{2-フルオロ-4-[1-(3-メチル-ブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-フェニル}-ウレア;

酢酸 2-(3-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-フェノキシ)-エチルエステル;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-ピリジン-2-イル)メチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-フェニル]-ウレア;

1-[3-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)メトキシ]-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[3-(2-ブチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ]-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-{1-[メチル-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミノ]-エチル}-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-{4-[1-(メチルチオフェン-2-イル)メチルアミノ]-エチル}-フェニル}-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[4-(1-イソブチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ]-フェニル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4,6-ジフルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;

10

20

30

40

50

- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-イソプロピル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;
- 2-{3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレイド}-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸エチル;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(6-メトキシ-4-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[6-(2-ジメチルアミノメチル-フェニル)-4-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-メチル-5-フェニル-フラン-3-イル)-ウレア;
- 1-[5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-8-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-8-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(3-tert-ブチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;
- 1-[3-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリダジン-4-イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-チオウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-チオウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-tert-ブチルフェニル)-チオウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-p-トリル-チオウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-チオウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(2,4-ジメチル-フェニル)-チオウレア;
- 1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-ウレア;
- 1-[2-(4-プロモフェニル)-エチル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア'

10

20

30

40

50

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-ウレア;

1-[2-(3,4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-ウレア;

1-(2-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-エチル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-((S)-2-フェニルプロピル)-ウレア;

1-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソ-エチル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-[2-(4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-ウレア

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(3-クロロ-4-メトキシ-ベンジル)-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(1-フェニル-シクロヘキシルメチル)-ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-メチル-フェニル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[2-(3-ヨード-フェノキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(5-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[3-アミノ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-フェニル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[2-(1-フェニル-エトキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-(2-ベンジルオキシ-フェニル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(3-メトキシメチル-フェノキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

フェニル-{2-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレイド]-フェノキシ}-酢酸エチル;

1-[2-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(4-プロモ-ベンジルオキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-{2-[(E)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ビニル]-フェニル}-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-((E)-スチリル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-{2-[(E)-2-(4-クロロ-フェニル)-ビニル]-フェニル}-3-(4-トリフルオロメトキシ-フ

10

20

30

40

50

エニル)-ウレア;

N-(3-tert-ブチルフェニル)-2-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレイド]-ベンズアミド;

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1-(4-ブromoフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-[2-(ピフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-[2-(ピフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-ブromoフェニル)-ウレア

;

1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(3-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-ブromoフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-[2-(ピフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-tert-ブチルフェニル)-ウレア;

1-[2-(ピフェニル-2-イルオキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレア;

1-(2-(2-sec-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1-(2-(2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(ナフタレン-1-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(2-(3-ブromoフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア;

1-(2-(2 - クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル)ウレア;

2-(3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ウレア;

1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジ

- ン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(6-クロロピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-フェノキシフェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレア; 10
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-((2S)-2-フェニルシクロプロピル)ウレア;
- 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-(2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)-3-m-トリルウレア;
- 1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレア; 20
- 1-(4-プロモフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ウレア;
- 1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 30
- 1-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-プロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア;
- 1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(2-イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 40
- 1-(2-(2-sec-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-ビフェニル-4-イル-3-[2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア;
- 1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 50

- 1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(3-エチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-[2-(ピフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-p-トリル-ウレア;
- 1-(2-(3-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレア; 10
- 1-(2-(2-sec-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(2-エチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 20
- 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチル-5-メチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(6-メトキシ-2-(2-プロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 30
- 1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(ピフェニル-3-イルオキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2-(2-エチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 40
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(5-メチルチアゾール-2-イル)ウレア;
- 1-シクロヘキシル-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-(7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア; 50

1-(4-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-p-トリル
ウレア;

1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシ-ピリジ
ン-3-イル]-ウレア;

1-ピフェニル-4-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-4-メチル-ピリジン
-3-イル]-ウレア;

1-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-1-オキシ-ピリジン-3-イル]-3-(4-tert
-ブチルフェニル)-ウレア;

1-(6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-2-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-tert-ブチル
フェニル)ウレア;

10

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-3-(4-
tert-ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-3-
-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-p-トリル
ウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-tert-
ブチルフェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)-3-p-トリ
ルウレア;

20

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-
-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)-3-(4-(ト
リフルオロメチル)フェニル)ウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリ
フルオロメチル)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル
)-3-p-トリルウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル
)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

30

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-
クロロピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-
オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)
ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジ
ン-3-イル)ウレア;

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-
メトキシピリジン-3-イル)ウレア;

40

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリ
ジン-3-イル)ウレア;

1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)
ウレア;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-シアノピリジン-3-イル)-3-(4-ク
ロロフェニル)ウレア;

1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア;

1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア

;

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-

50

- 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア;
- 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレイド)ピコリン酸メチル;
- 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピコリン酸メチル;
- 6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)ピコリン酸メチル; 10
- 2-(4-(3-(2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸メチル;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2-(4-クロロフェニル)プロピル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2-フェニルプロピル)ウレア; 20
- 1-(2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)-5-メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル)-3-(2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)-5-メチルピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)チオフェン-3-イル)ウレア;
- 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル)-3-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)ウレア; 30
- 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル)-3-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)-5-メチルピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(6-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4 - tert - ブトキシフェニル)ウレア;
- 1-(6-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア; 40
- 1-(6-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;
- 1-(6-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(6-ブロモ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4 - tert - ブトキシフェニル)ウレア;
- 1-(6-ブロモ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;
- 1-(6-ブロモ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 50

- 1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロ
ベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン
- 7 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (5 - クロロ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ
)- 5 - クロロピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert
- ブチルフェニル)ウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - p - トリル
ウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert -
ブチルフェニル)ウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 -
(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ
)- 5 - シアノピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3 - p - トリ
ルウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 5 - シアノフェニル) - 3 - p - トリルウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 5 - シアノフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロ
メトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (6 - ブロモ - 2 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert
- ブチルフェニル)ウレア;
- 1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (6 - シアノ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロ
ベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (6 - シアノ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - p - トリルウレア;
- 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3 - (6 - シアノ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン
- 7 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (6 - シアノ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (6 - シアノ - 2 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フ
ェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (6 - シアノ - 2 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - p - トリ
ルウレア;
- 1 - (6 - シアノ - 2 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4
- (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (5 - クロロ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - p - トリルウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル)ウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - p - トリルウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2,2 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3
- イル) - 3 - (4 - tert - ブチルフェニル)ウレア;
- 1 - (5 - ブロモ - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - t

e r t - ブトキシフェニル)ウレア;

1-(5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-5-シアノピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-5-シアノフェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-5-シアノフェニル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア; 10

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-6-(ホルムアミドメチル)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

2-(2-(3-(3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)フェノキシ)酢酸tert-ブチル;

2-(2-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)フェノキシ)酢酸tert-ブチル;

4-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-(3-p-トリルウレイド)安息香酸メチル;

4-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)安息香酸メチル; 20

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)-3-p-トリルウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-[2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-ウレア;

1-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-[2-(4-フェノキシ-フェニル)-エチル]-ウレア; 30

1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)エチル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(6-シアノ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(5-シアノ-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

(S)-1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2-フェニルプロピル)ウレア; 40

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(フラン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)ウレア; 50

- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1-メトキシ
ブタン-2-イルオキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ピリジン-2-
イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ピリジン -
3 - イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ピリジン-4-
イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(チオフエン -
3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(ピリジン
-2-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(1-(ピリジン
-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(ピリジン
-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(2-(ピペリジ
ン-1-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(4-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキ
シ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(3-シアノベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキ
シ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(2-メトキシベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノ
キシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノ
キシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキ
シ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(3-(ジメチルアミノ)ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチ
ルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(ナフタレン -
2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(4-(3 - アミノプロボキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ
)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t -
ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-[4-(ピフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノ
キシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(4-(4-アミノブトキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピ
リジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t
- ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3
- イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-メトキシ
エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(シクロペン
チルオキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(pエンチル
オキシ)フェニル)ウレア;

10

20

30

40

50

- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(フラン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(フラン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-イソプロポキシエトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(1-メトキシブタン-2-イルオキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(チオフェン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(1-(ピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(3-(1-tert-ブトキシプロパン-2-イルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(3-シアノベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(2-メトキシベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(4-アセタミドベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

- 1-[3-(ピフェニル-4-イルメトキシ)-フェニル]-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;
- 1-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(3-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(3-(3-(ジメチルアミノ)ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)チオフェン-3-イル)-3-p-トリルウレア;
- 1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-p-トリルウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)チオフェン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(3-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-4-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-p-トリル-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-シクロペンチルピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-シクロペンテニルピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-フェノキシフェニル)ウレア;
- 1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ウレア;
- 1-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-m-トリルウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア;
- 1-ピフェニル-3-イル-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-ウレア;
- 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア;
- 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア;

10

20

30

40

50

- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア;
- 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-フェニルウレア;
- 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2-フルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-クロロフェニル)ウレア;
- 1-p-トリル-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-プロモフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア;
- 1-(4-クロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(ピリジン-2-イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-メトキシフェニル)ウレア;
- 1-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア;
- 1-ピフェニル-4-イルメチル-3-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-m-トリル-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2-ヒドロキシフ

- エニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-シアノフェニル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2 - クロロフェニル)ウレア;
- 1-ピフェニル-2-イルメチル-3-[2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-(2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-クロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 10
- 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ウレア; 20
- 1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-(2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(6-クロロピリジン - 3 - イル)ウレア;
- (S)-1-(1-(4-プロモフェニル)エチル)-3-(2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレア;
- 1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 30
- 1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレア;
- 1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(キノリン-3-イル)ウレア;
- 1-ピフェニル-3-イル-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル] -ウレア; 40
- 1-(4-フェノキシ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;
- 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(4-tert-ブチルチアジアゾール-2-イル)ウレア;
- (S)-1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(1-フェニルエチル)ウレア;
- 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(5-クロロ-2-メ 50

トキシフェニル)ウレア;

1-(3-フェノキシフェニル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(イソキサゾール -3-イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア;

1-(2,3-ジクロロベンジル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(4-ブロモベンジル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 10

1-(2 - クロロベンジル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

(S)-1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)ウレア;

1-(4-メトキシ-フェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(5-メチルピリジン-2-イル)ウレア;

1-(4-アセチルフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア; 20

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(ピラジン-2-イル)ウレア;

1-(4-フルオロベンジル)-3-(2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2 - クロロピリジン-4-イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(3-フェニルプロピル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(2 - クロロ-5-メトキシフェニル)ウレア; 30

(S)-1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)ウレア;

1-[2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)-ピリジン - 3 - イル]-3-(4-メチル-ベンジル)-ウレア;

1-(チアゾール-2-イル)-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)-3-シクロヘキシルウレア;

1-(6-ブロモ-2-(2-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア; 40

1-(6-シアノ-2-(2-(2-エトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ure;

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(2-(2,4,4-トリメチルクロマン-2-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア;

1-(2-(2-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(2-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(プロブ-1-エン-2-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフ 50

ルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(4-エトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-ヒドロキシペンタン-3-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-イソブチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-メチル-1H-インデン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(イソブチルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-((R)-1-フェニルエチルアミノ)エチル)フェニル)ウレア;

3-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸エチル;

1-(2-(2-(1,2-ジメトキシプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3,3-ジメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(4-ヒドロキシヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-(4-メトキシヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(3-シクロペンチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-[2(2-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-1-メチル-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-{2-[2-(1-メチル-1-ブトキシ-エチル)-フェノキシ]ピリジン-3-イル}-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-{1-[2-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-エトキシ]-1-メチル-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-(2-{2-[1-(2-イソブチルスルファニル-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノキシ}-ピリジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-{1-メチル-1-[2-(ピリジン-2-イルスルファニル)エトキシ]-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-{1-メチル-1-[2-(2-メチル-プロパン-1-スルフィニル)エトキシ]-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-(2-{2-[1-(2-ジイソブチルアミノ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-フェノキシ}-ピリジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-[2-(2-{1-メチル-1-[2-(ピリジン-2-スルホニル)エトキシ]-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

2-フルオロ-6-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸メチル;

1-(2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-アセチル-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(4-メトキシベンジル)イソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-

- 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-ネオペンチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-ネオペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(3-tert-ブチル-2-メトキシイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(3-tert-ブチルイソインドリン-4-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(フラン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(2-モルホリノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(2-メチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(3,3-ジメチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-ヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(2-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-イソペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-((1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(2-シアノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(2-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-フェネチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;
- 1-(2-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

ン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-((1H-ピロール-2-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(2-ヒドロキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-ネオペンチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(チオフェン-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(3-シアノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(フラン-3-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

1-(2-(2-(4-シアノベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア;

4-((5-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)安息香酸メチル;

またはそれらの立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、または溶媒和物。

10

20

【請求項 19】

治療的に有効量の請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物および医薬的に許容し得る担体からなる医薬組成物。

【請求項 20】

治療的に有効量の請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物を患者に投与することの特徴とする血栓塞栓性疾患の治療法。

【請求項 21】

該血栓塞栓性疾患が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、および心腔における血栓塞栓性障害からなる群から選ばれる請求項 20 の方法。

【請求項 22】

該血栓塞栓性疾患が、不安定狭心症、急性冠症候群、初回心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化、末梢閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、および (a) 人工弁または他の移植片、(b) 留置カテーテル、(c) ステンント、(d) 心肺バイパス、(e) 血液透析、または (f) 血栓形成を促進する人工面に血液が曝露される他の措置に起因する血栓症から選ばれる請求項 21 の方法。

30

【請求項 23】

請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物の治療への使用。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 18 に記載のいずれかの化合物の血栓塞栓性疾患の治療用医薬の製造のための使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト P2Y₁ レセプターの選択的阻害剤である新規なピリジルまたはフェニルウレア類およびその類縁体に関する。本発明は、また、それらの各種医薬組成物および P2Y₁ レセプター活性の変性に応答する疾病の治療方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

プリンレセプターは、種々のリボシル化 (ヌクレオチド) および非リボシル化 (ヌクレ

50

オシド) プリン類に結合し、活性化される。この特性は、これらのレセプターを二大グループ: ヌクレオシドアデノシンに結合し、活性化されるP1 レセプター (A1, A2a, A2b および A3)、およびATP、ADP、UTPおよびUDPを含む多種のヌクレオチドで活性化される2またはそれ以上の別種のレセプターであるP2 レセプター、に分類するために用いられている。そのP2レセプターは、さらに、2つの異種タイプのレセプター; ATPに反応する細胞膜を交差するカチオン流を媒介するイオンチャネル型P2XレセプターおよびGタンパク結合レセプターである代謝型P2Y属レセプターに分けられる。ヒトでは、P2Y属レセプターは一般に7種の異なる関連するメンバー; P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄、P2Y₆、P2Y₁₁、P2Y₁₂、およびP2Y₁₃からなると考えられている(Boeynaems, J. M. et al. Drug Development Research 2000, 52, 187-9)。さらに、8番目のレセプターのP2Y₁₄はこのクラスのものであると考えられており、それはリボシル化ヌクレオチドに反応しないが、UDP-グルコースで活性化される (Abbracchio, M. P. et al. Trends Pharmacol. Sci. 2003, 24, 52-5)。

10

【0003】

各種の研究により、特定のP2Y属レセプターのモジュレータは、糖尿病、癌、CF、および虚血再かん流傷害の治療 (Abbracchio M.P., Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-475)を含めて、各種の疾病の治療に効果があることが示唆されている(総括については、Burnstock, G. および Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9を参照)。P2Y₁レセプターはヒトの臓器のほとんど至る所にあり (Jassens R; Communi D.; Pir otton S. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996, 221, 588-593)、ミクログリア (N orenberg W. et al.; Br. J. Pharmacol. 1994, 111, 942-950) および脳星状細胞 (Salter M.W. および Hicks J.L. J. Neurosci. 1995, 15, 2961-2971)で確認されている。細胞外ATPは、P2Yレセプターを介してミクログリア細胞および/または脳星状細胞を活性化し、直接、炎症メディエーターの放出を導く。ミクログリア細胞および脳星状細胞は、アルツハイマー病および脳梗塞および多発性硬化症等の他の中枢神経炎症疾患の進行に関与すると考えられている。

20

【0004】

P2Y属の2種、P2Y₁およびP2Y₁₂、は血小板のADPの重要なレセプターとして作用することが示されており、特に興味深いものである (Jin, J. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 8070)。ADPは、血小板のキークチペイターであり、血小板の活性化は動脈循環に見られるような高いせん断応力の条件下での血栓形成に極めて重要な働きをすることが知られている。さらに、より最近のデータによれば、血小板の活性化は、また、静脈循環に見られる低いせん断応力の条件下での血栓形成を媒介することが示唆されている。ADPは、P2Y₁およびP2Y₁₂の両者と同時に相互反応して血小板を活性化し、2つの別々の細胞内シグナルを生成し、両シグナルは相乗的に作用して完全な血小板の活性化をもたらす。その最初のシグナルはP2Y₁レセプターの活性化を駆動するADPから発生し、細胞内のフリーCa²⁺の一時的増加を測定することによりきわめて容易に追跡することができる。このシグナルは、当初の変形作用を媒介し、血小板の活性化の進展を開始させるようである。第2のシグナルは、P2Y₁₂レセプターのADP活性化でもたらされ、不可逆な血小板凝集の生成および進行を推進するようである。これら3種の構造的に関連するが別々のP2Y₁阻害物質 (A3P5P, A3P5PS および A2P5P)の使用の報告 [Daniel, J. L. et al. (J. Biol. Chem. 1998, 273, 2024-9), Savi, P. et al. (FEBS Letters 1998, 422, 291-5), および Hechler, B. et al. (Br. J. Haematol. 1998, 103, 858-66)] が、P2Y₁活性のみの阻害によりP2Y₁₂レセプターと独立してADP-駆動の凝集を阻止しうることを観察した最初の公開であった。血小板活性化の阻害は、しばしば抗血栓活性の証拠であると考えられているが、これらのアンタゴニストは、インビボでの試験では、必要な薬理学的活性は認められなかった。P2Y₁活性の阻害が抗血栓効果を示すことをインビボで直接最初に示したのは、P2Y₁ノックアウトマウスおよびP2Y₁アンタゴニストMRS-2179の両方を用いた血栓塞栓症を誘引するトロンボプラスチンモデル (Baurおよび, A. および Gachet, C. Cardiovascular Drug Reviews 2003, 21, 67-76)でのレオン等の報告 (Leon, C. et al. Circulation 2001, 103, 718-23)であった。これらの結果から、ラットでの静脈および動脈の両方の血栓症の阻

30

40

50

止を含むように広がり (Lenain, N. et al. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9)、独立して導かれた P2Y₁ ノックアウトマウスを用いた第 2 の研究所で確認された (Fabre, J-E. et al. Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202)。それらを合わせて考慮すれば、それらのデータから、改良された薬理活性を持った新しい P2Y₁ アンタゴニストの発見は各種の血栓症の治療に非常に有用であろうことが示唆される。

【発明の開示】

【0005】

(発明の概要)

従って、本発明は、新規なピリジルウレア（それらの立体異性体、医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含有する）を提供し、このものは、P2Y₁ レセプターの選択的なインヒビターとして有用である。 10

【0006】

本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを製造するための製造法および中間体をも提供する。

【0007】

本発明はまた、医薬的に許容し得る担体、および本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの少なくとも 1 つの治療学的に有効な量を含有する医薬組成物をも提供する。

【0008】

本発明はまた、処置が必要な宿主に、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの少なくとも 1 つの治療学的に有効な量を投与することを含む、血小板の反応性を変性する方法をも提供する。 20

【0009】

本発明はまた、処置が必要な宿主に、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの少なくとも 1 つの治療学的に有効な量を投与することを含む、血栓塞栓性疾患を処置する方法をも提供する。

【0010】

本発明はまた、P2Y₁ 活性の変性に応答性である他の疾患の治療における使用のための、新規なピリジルウレアをも提供する。

【0011】

本発明はまた、血栓塞栓性疾患または他の疾患の処置のための医薬の製造における、新規なピリジルウレアの使用をも提供する。 30

【0012】

これらおよび他の実施態様（これは、以下の詳細な記載中で明白であろう）は、本特許請求する新規な本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ形態が有効な P2Y₁ インヒビターであると、本発明者によって達成された。

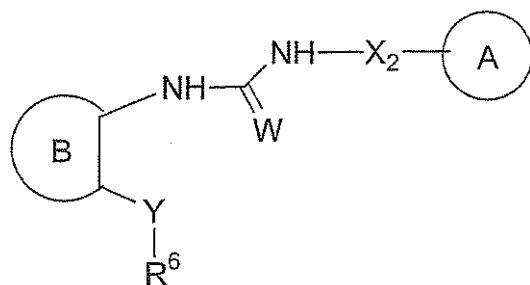
【0013】

(好ましい実施態様の詳細な説明)

第 1 の実施態様において、本発明は、特に、下記式 (I)：

【化 1】

40



(I)

で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、ま 50

たはプロドラッグを提供する。

上記式中、環 A は、0-5個の R^1 で置換された C_{6-10} のアリール、または炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる5-~10-員のヘテロ環であり、該ヘテロ環は0-5個の R^1 で置換されている；

環 B は、炭素原子およびN、 NR^{11} 、N、O、S(O)p、およびOから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる5-~6-員のヘテロ環であり、該ヘテロ環は0-4個の R^7 で置換されている、ただし環 B はチアゾリル以外の基である；

WはOまたはS；

X_2 は $-(CR^{16}R^{17})_s-$ 、または $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)(CR^{16}R^{17})_r-$ ；

Y は O、S、NH、 $-OCR^{18}R^{19}-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ ；

R^1 は、それぞれ独立して、=O、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14}(CR^fR^f)_tN^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)OR^h$ 、 $-NR^{14}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{14}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-(CH_2)_r-CR^{13}(=NOR^c)$ 、 $-S(O)p-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}S(O)p-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}S(O)pR^d$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r$ -5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の R^1 がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個の R^b で置換されている；

R^6 は、0-3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -フェニルまたは0-3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -ピリジル；

R^{6a} は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r$ -5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する原子上の2個の R^{6a} がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^b で置換されている；

R^7 は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r$ -5-~10-員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{7b} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の R^7 が炭素原子およびO、N、 NR^{7b} 、およびS(O)pから選ばれる0-3個のリングヘテロ原子からなる5-~7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^{7c} で置換されている；

10

20

30

40

50

R^{7b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)$ ベンジル、またはベンジル；

R^{7c} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0-3個の R^b で置換されたフェニル、または0-3個の R^b で置換されたベンジル；

R^{11} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-1個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0-1個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)n(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)O(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)O(CH_2)n(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)NH(CH_2)n(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-8}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)n(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5 \sim 10$ -員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は0-2個の R^b で置換されており、該ヘテロアリールおよびヘテロ環は0-2個の R^b で置換され、炭素原子およびN、 NR^f 、O、および $S(O)p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる；

R^{12} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)n(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)OCH_2(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nC(O)OCH_2(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)nOC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)nOC(O)(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nOC(O)(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)nC(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)nC(O)O(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nC(O)O(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)nC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)nC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)nC(O)NH(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)tOC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)tOC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)tOC(O)NH(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)n(5 \sim 10$ -員ヘテロアリール)、 $-(CR^fR^f)_n(C_{6-10}$ アリール)、または $-(CR^fR^f)_n-5 \sim 10$ -員ヘテロアリール；ここに該アルキルおよびアリールは0-2個の R^g で置換されており、該ヘテロアリールは0-2個の R^g で置換され、炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、および $S(O)p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる；

R^{13} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)n$ -フェニル；

あるいは、 R^{12} および R^{13} が同じ窒素原子に結合しているときは、互い結合して、炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、および $S(O)p$ から選ばれる1-2個の追加のヘテロ原子からなる5-10-員ヘテロ環を形成しており；

R^{14} 、それぞれ独立して、H、0-2個の R^{14a} で置換された C_{1-6} アルキル、0-2個の R^{14a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0-2個の R^{14a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0-3個の R^g で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5 \sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、および $S(O)p$ から選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個の R^g で置換されている；

R^{14a} 、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^f 、Cl、F、Br、I、=O、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、または $-S(O)pR^f$ ；

R^{16} 、それぞれ独立して、H、F、0-2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、または0-2個の R^b で置換された $-(CH_2)r$ -フェニル；

R^{17} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)n$ -フェニル；

あるいは、同じ炭素原子に結合している R^{16} および R^{17} は、互い結合して、炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、および $S(O)p$ から選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素

10

20

30

40

50

環またはヘテロ環は0-2個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する原子に結合している2個の R^{16} が、互い結合して、炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニルならびに0-3個の二重結合からなる3-7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^b で置換されている；

R^{18} は、それぞれ独立して、H、F、または C_{1-6} アルキル；

R^{19} は、それぞれ独立して、H、OH、 $-C(O)OR^f$ 、または C_{1-6} アルキル；

R^a は、それぞれ独立して、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0-3個の R^e で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-10$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個の R^e で置換されている；

R^b は、それぞれ独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)r-C(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-3個の R^e で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-10$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-3個の R^e で置換されている；

R^c は、それぞれ独立して、H、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、0-2個の R^e で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^e で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^e で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0-2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)r-C_{6-10}$ アリール、または $-(CR^fR^f)r-5-10$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^e で置換されている；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、0-2個の R^e で置換された $-(CH_2)r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CH_2)r-5-10$ 員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^e で置換されている；

R^e は、それぞれ独立して、H、=O、 $-(CH_2)r-OR^f$ 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)r-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)p-OR^h$ 、 $-(CF_2)rCF_3$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(Me)_2(t-Bu)$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、0-2個の R^g で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^g で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^g で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^g で置換された $-(CH_2)r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0-2個の R^g で置換された $-(CH_2)r-C_{6-10}$ アリール、または $-(CH_2)r-5-10$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^g で置換されている；

R^f は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)n$ -フェニル；

R^g は、それぞれ独立して、H、=O、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)p$ -フェニル、 $-(CF_2)rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニル；

R^h は、それぞれ独立して、0-2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0-2個の R^g で置換された $-(CH_2)n$ -フェニル、または $-(CH_2)n-5-10$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^g で置換されている；

R^i は、それぞれ独立して、H、0-2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0-2個の R^g で置

10

20

30

40

50

換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または $-(CH_2)_n$ -5- ~ 10 - 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は炭素原子およびN、NR^f、O、およびS(O)_pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0 - 2 個のR^gで置換されている；

nは、それぞれ、0、1、2、3、および 4から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

rは、それぞれ、0、1、2、3、および 4から選ばれ；

sは、それぞれ、0、1、2、および 3から選ばれ；そして

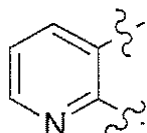
tは、それぞれ、0、1、2、3、および 4から選ばれる；

ただし、

(i) 環 B が

10

【化 2】



であって、

a) YがO、環 A が3-CF₃-フェニルであるときは、R⁶は4-OMe-フェニル以外の基；

b) YがO、環 A がチエニル、フェニル、ジメチル置換フェニルまたはフルオロフェニルであるときは、R⁶はメチル置換ジヒドロインデニル以外の基；

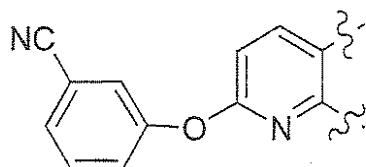
20

c) YがO、環 A が非置換チアゾリルであるときは、R⁶はフェニルまたは置換フェニル以外の基；

d) YがS、環 A がフェニルであるときは、R⁶は4-Me-フェニル以外の基；

(ii) 環 B が

【化 3】

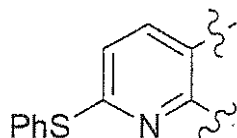


30

であり、YがOであるときは、環 A は3-CN-フェニル以外の基であり；または

(iii) 環 B が

【化 4】



であり、YがSであるときは、環 A はフェニルまたは置換フェニル以外の基である。

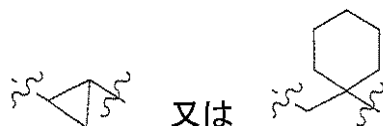
40

【0014】

第2の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

X₂が単結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CHMe-、-CH₂CHMe-、-CH₂CO-

【化 5】



又は

50

【 0 0 1 5 】

第3の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

Yが O、S、NH、 $-OCH_2-$ 、 $-OCHMe-$ 、 $-OCH(CO_2Me)-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ である。

【 0 0 1 6 】

第4の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

WがOで、YがO、S、またはNHである。

【 0 0 1 7 】

第5の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

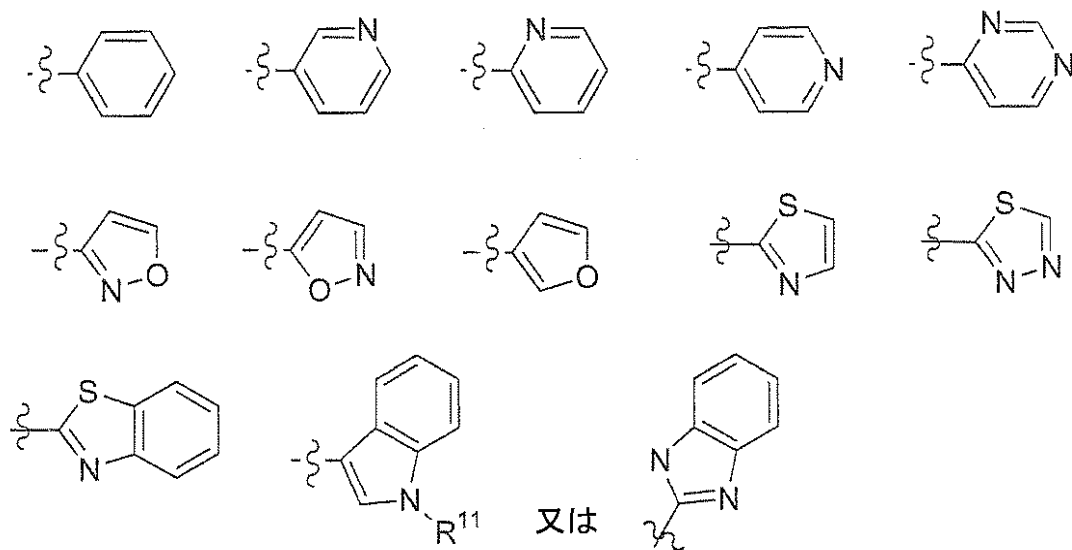
環Aが0-5個の R^1 で置換され、かつフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、およびベンズイミダゾリルから選ばれる基である。

【 0 0 1 8 】

第6の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

環Aが0-5個の R^1 で置換され、かつ下記式：

【 化 6 】



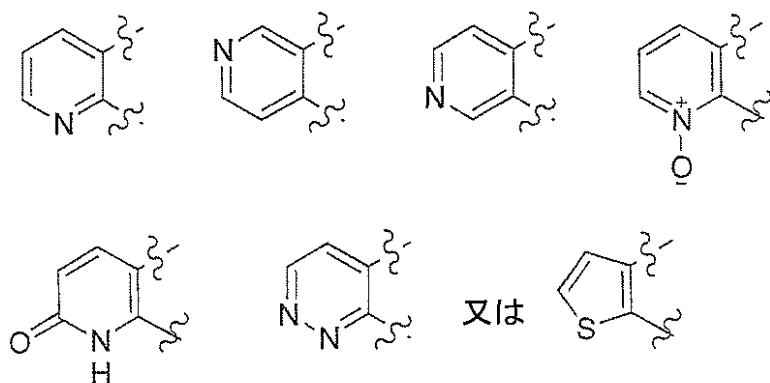
から選ばれる基である。

【 0 0 1 9 】

第7の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

環Bが0-3個の R^7 で置換され、かつ下記式：

【化 7】



10

から選ばれる基である。

【0020】

第8の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

R^1 が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個の R^b で置換されている；

20

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の R^1 がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個の R^b で置換されている。

【0021】

第9の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

30

R^6 が、0-3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -フェニルまたは0-3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n$ -ピリジルであり；

R^{6a} が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル-C(O)-、 C_{1-4} アルキル-O-C(O)-、 C_{1-4} アルキル-C(O)NH-、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^e で置換されている；

40

あるいは、隣接する原子上の2個の R^{6a} がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^b で置換されている。

【0022】

第10の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

R^{11} が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C($

50

0)0(C₁₋₈アルキル)、-C(=O)O(CH₂)_n(C₃₋₆シクロアルキル)、-C(=O)O(CH₂)_nフェニル、-C(=O)O(CH₂)₂₋₄(C₁₋₄アルキル)、-C(=O)NH(C₁₋₆アルキル)、-S(=O)₂(C₁₋₆アルキル)、-S(=O)₂(CH₂)_nフェニル、-(CR^fR^f)_r-C₃₋₁₀炭素環、または-(CR^fR^f)_r-5- ~ 10 - 員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個のR^bで置換されており、該ヘテロ環は0-2個のR^bで置換され、炭素原子およびN、NR^f、O、およびS(=O)_pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる。

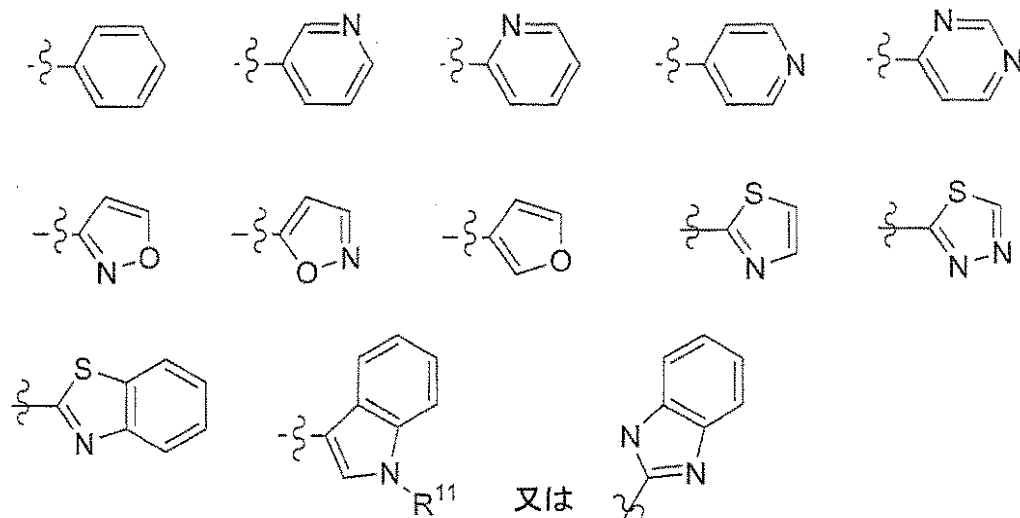
【0023】

第11の実施態様においては、第1の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(I)の化合物を提供する。

環Aが0-5個のR¹で置換され、かつ下記式：

10

【化8】

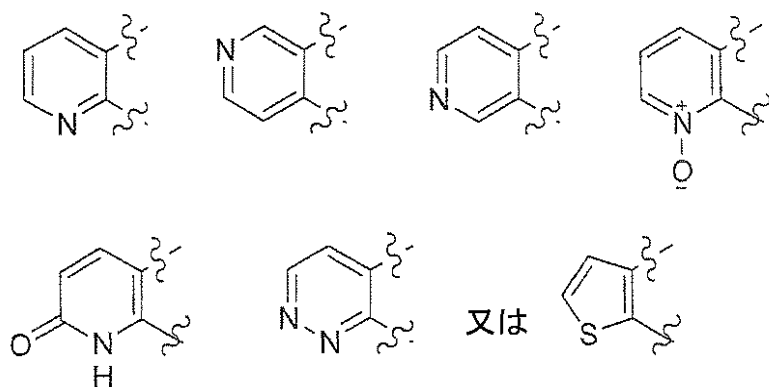


20

から選ばれる基であり；

環Bが0-3個のR⁷で置換され、かつ下記式：

【化9】



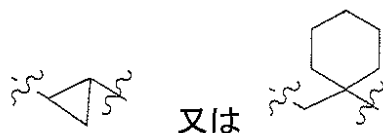
30

から選ばれる基であり；

Wが0であり；

X₂が単結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CHMe-、-CH₂CHMe-、-CH₂CO-

【化10】



40

であり；

YがO、S、NH、-OCH₂-、-OCHMe-、-OCH(CO₂Me)-、-CH=CH-、または-CONH-であり；

50

R^1 が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-5個の R^b で置換されている；

あるいは、隣接する2個の炭素原子上の2個の R^1 がそれらが結合する炭素原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-3個の追加ヘテロ原子および0-2個のカルボニル基からなる5-7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-4個の R^b で置換されており；

R^6 が、0-3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニルまたは0-3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -ピリジルであり；

R^{6a} が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0-2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0-2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環で、該ヘテロ環は炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなり0-2個の R^e で置換されている；

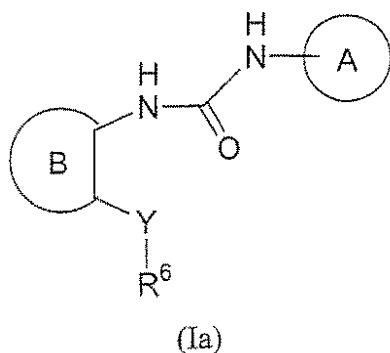
あるいは、隣接する原子上の2個の R^{6a} がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、 NR^{11} 、O、およびS(O)pから選ばれる0-2個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基および0-3個の二重結合からなる5-7-員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個の R^b で置換されており；

R^{11} が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0-2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ -員ヘテロ環；ここに該アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環は0-2個の R^b で置換されており、該ヘテロ環は0-2個の R^b で置換され、炭素原子およびN、 NR^f 、O、およびS(O)pから選ばれる1-4個のヘテロ原子からなる。

【0024】

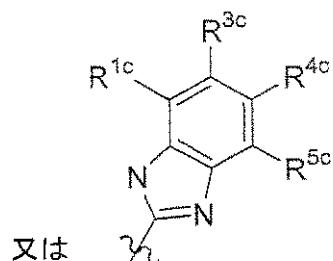
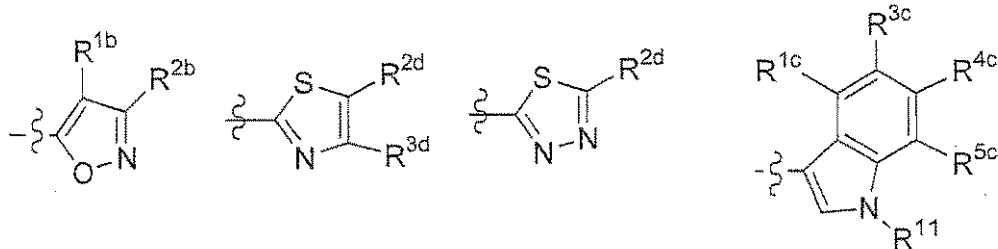
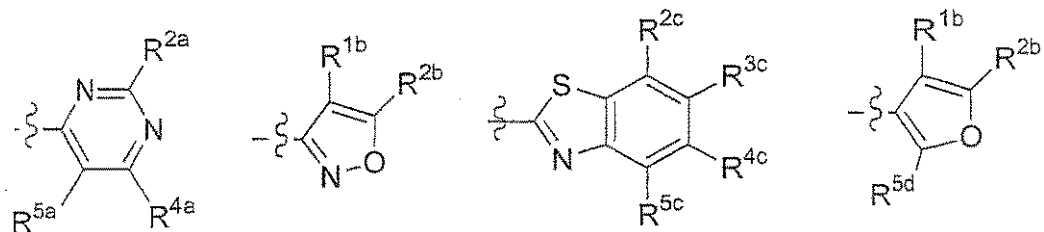
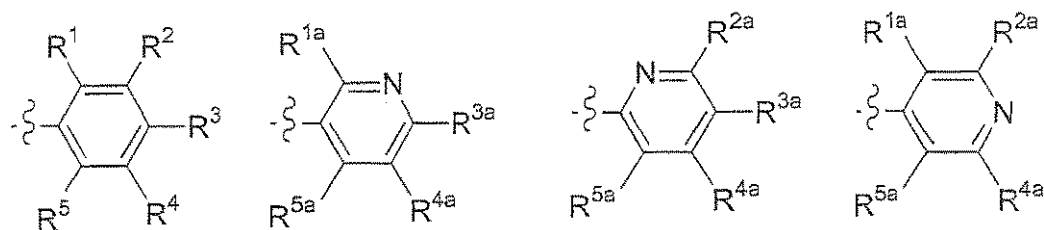
第12の実施態様において、本発明は、下記式 (Ia)：

【化11】

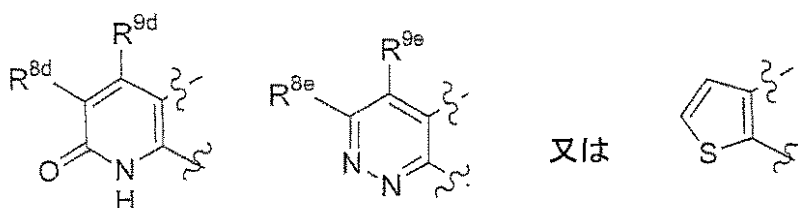
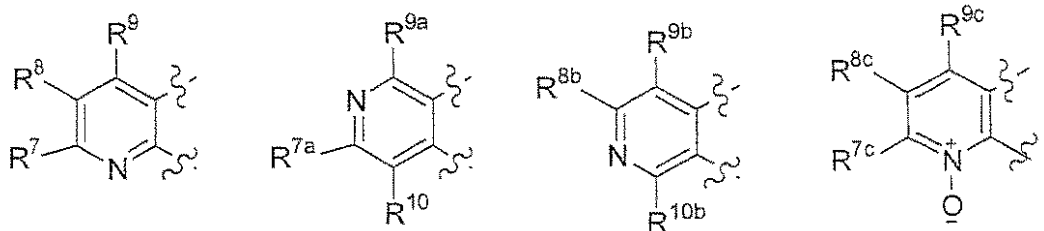


で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

上記式中、環 A は
【化 1 2】



環 B は
【化 1 3】



R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、 NH_2 、またはOH;

R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{3d} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{i-Pr})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OMe}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCOMe}$ 、 $-\text{OCH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{OCH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{O}(\text{t-Bu})$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $2\text{-CH}_2\text{N}(\text{Me})_2\text{-Ph}$ 、シク

10

20

30

40

50

ロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R³、R^{3a}、R^{3c}、R⁴、R^{4a}、R^{4c}、R⁵、R^{5a}、R^{5c}、およびR^{5d}は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH₂O-t-Bu、CF₃、OCHF₂、OCF₃、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₃NMe₂、-O(CH₂)₄NMe₂、-OCH(Et)CH₂OMe、CN、NH₂、NMe₂、-CH₂NMe₂、NEt₂、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF₃-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(4-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、-CH(Me)OBn、-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)、-CH(Me)O(4-OPh-Bn)、-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)、-CH(Me)OCH₂(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、-CH₂NHBn、-CH₂NH(4-CF₃-Bn)、-CH₂N(Me)Bn、-CH(Me)NHCH₂-ピリジン-2-イル、-CH(Me)NHCH₂-ピリジン-4-イル、-CH(Me)NHCH₂(6-Cl-ピリジン-3-イル)、-CH(Me)N(Me)(i-Bu)、-CH(Me)N(Me)Bn、-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)、-CH(Me)N(Me)CH₂CH₂Ph、-CH(Me)N(Me)CH₂-ピリジン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-ピリジン-3-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-ピリジン-4-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-フラン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-チエン-2-イル、-CH(Me)N(Me)CH₂-(5-Me-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Me)CH₂-(5-Cl-チエン-2-イル)、-CH(Me)N(Et)Bn、-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)、-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Bn)CH₂CN、-CH(Me)N(Bn)CH₂CH₂OH、-CH(Me)N(Bn)CH₂CO₂Me、-CH(Me)N(Bn)CH₂CONMe₂、-CH(Me)N(Bn)CH₂CON(Me)(Bn)、-CH(Me)-イソインドリン-2-イル、-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-C(CF₃)₂OH、-COMe、CO₂Et、-CH₂CO₂Me、-C(Me)₂CO₂Me、-O(CH₂)₅CO₂Et、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂OCOMe、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-CH₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メト

10

20

30

40

50

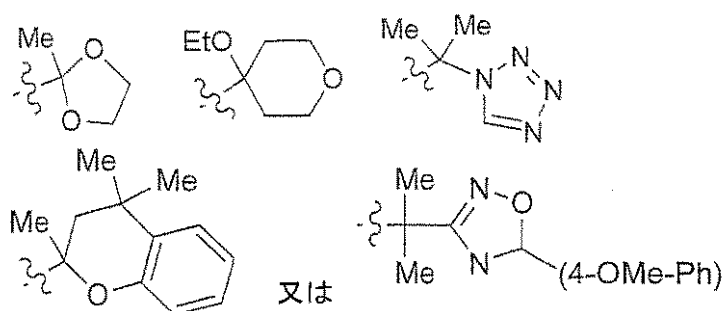
キシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(O)(OEt)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または、-CO₂Me、-CH₂OHおよび-CH₂OMeから選ばれる基で適宜置換されたC₃₋₆シクロアルキル；

あるいは、R¹ + R²、R² + R³、R³ + R⁴、R⁴ + R⁵、R^{1a} + R^{2a}、R^{2a} + R^{3a}、R^{3a} + R^{4a}、R^{4a} + R^{5a}、R^{1b} + R^{2b}、R^{1c} + R^{3c}、R^{2c} + R^{3c}、R^{2d} + R^{3d}、R^{3c} + R^{4c}、またはR^{4c} + R^{5c}は、それらが結合する炭素原子と共に5 - ~ 10 - 員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子および0-3個のN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれるヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR^bで置換されている；

R⁶は、0-3個のR^aで置換された-(CH₂)_n-フェニルまたは0-3個のR^aで置換された-(CH₂)_n-ピリジル；

R^{6a}は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)₂CN、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)₂OMe、-C(Me)₂OEt、-C(Me)₂OPr、-CHMeO(CH₂)₂OMe、-C(Me)₂OBu、-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe、-C(Me)(OMe)CH₂OMe、-C(Me)₂O(CH₂)₂N(i-Bu)₂、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(ピリジン-2-イル)、-C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(t-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(t-Bu)、-C(Et)₂OH、-C(Pr)₂OH、-C(CH₂CH=CH₂)₂OH、-C(CH₂CH=CH₂)₂OMe、-C(Et)₂OMe、-C(Et)₂OEt、-C(Et)₂OPr、COMe、COPh、CO₂Me、CO₂Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO₂(t-Bu)、-OCH₂CO₂(t-Bu)、CF₃、OCF₃、C₁₋₄アルキルオキシ、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe₃、

【化14】



であり；

あるいは、隣接する原子上の2個のR^{6a}がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれる0 - 2個のヘテロ原子、0 - 1個のカルボニル基および0 - 3個の二重結合からなる5 - ~ 7 - 員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0-2個のR^bで置換されている；

R⁷、R^{7a}、およびR^{7c}は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、または-CH₂NH(CO)H；

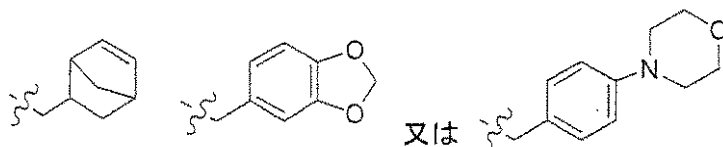
R⁸、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、およびR^{8e}は、それぞれ独立して、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF₃；

R⁹、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R^{9d}、およびR^{9e}は、それぞれ独立して、HまたはMe；

R^{10} 、および R^{10a} は、それぞれ独立して、HまたはMe;

R^{11} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、OMe、 $-C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=O)$ フェニル、 $-C(=O)$ ベンジル、 $-C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=O)O$ ベンジル、 $-S(=O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(=O)_2$ フェニル、 $-S(=O)_2$ ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、 $-CH_2CH(Me)Ph$ 、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO₂Me-Bn、

【化 1 5】



10

であり;

Yは、O、S、またはNH;

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、CO₂H、NH₂、CF₃、OCF₃、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、またはベンジル;

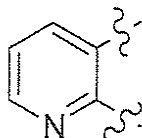
nは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ;

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ;

20

ただし、環Bが

【化 1 6】



であって、

a) YがO、環Aが3-CF₃-フェニルであるときは、 R^6 は4-OMe-フェニル以外の基;

b) YがO、環Aが非置換チアゾリルであるときは、 R^6 はフェニルおよび置換フェニル以外の基;

30

c) YがS、環Aがフェニルであるときは、 R^6 は4-Me-フェニル以外の基;

である。

【0025】

第13の実施態様においては、第12の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(Ia)の化合物を提供する。

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、またはOH;

R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{3d} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、NO₂、CF₃、OCF₃、2-CH₂N(Me)₂-Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-

50

イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、および R^{4c} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH₂O-t-Bu、CF₃、OCHF₂、OCF₃、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₃NMe₂、-O(CH₂)₄NMe₂、-OCH(Et)CH₂OMe、CN、NH₂、NMe₂、-CH₂NMe₂、NEt₂、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF₃-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(4-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-CH(Me)₂OH、-C(Me)₂CH₂OH、-C(CF₃)₂OH、-COMe、CO₂Et、-CH₂CO₂Me、-C(Me)₂CO₂Me、-O(CH₂)₅CO₂Et、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂OCOME、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-CH₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(O)(OEt)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または、-CO₂Me、-CH₂OHおよび-CH₂OMeから選ばれる基で適宜置換されたC₃₋₆シクロアルキル；

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、またはOMe；

あるいは、 $R^1 + R^2$ 、 $R^2 + R^3$ 、 $R^3 + R^4$ 、 $R^4 + R^5$ 、 $R^{1a} + R^{2a}$ 、 $R^{2a} + R^{3a}$ 、 $R^{3a} + R^{4a}$ 、 $R^{4a} + R^{5a}$ 、 $R^{1b} + R^{2b}$ 、 $R^{1c} + R^{3c}$ 、 $R^{2c} + R^{3c}$ 、 $R^{2d} + R^{3d}$ 、 $R^{3c} + R^{4c}$ 、または $R^{4c} + R^{5c}$ は、それらが結合する炭素原子と共に5-~10-員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれる0-3個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR^bで置換されている。

【0026】

第14の実施態様においては、第12の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(Ia)の化合物を提供する。

環Aが、下記式：

10

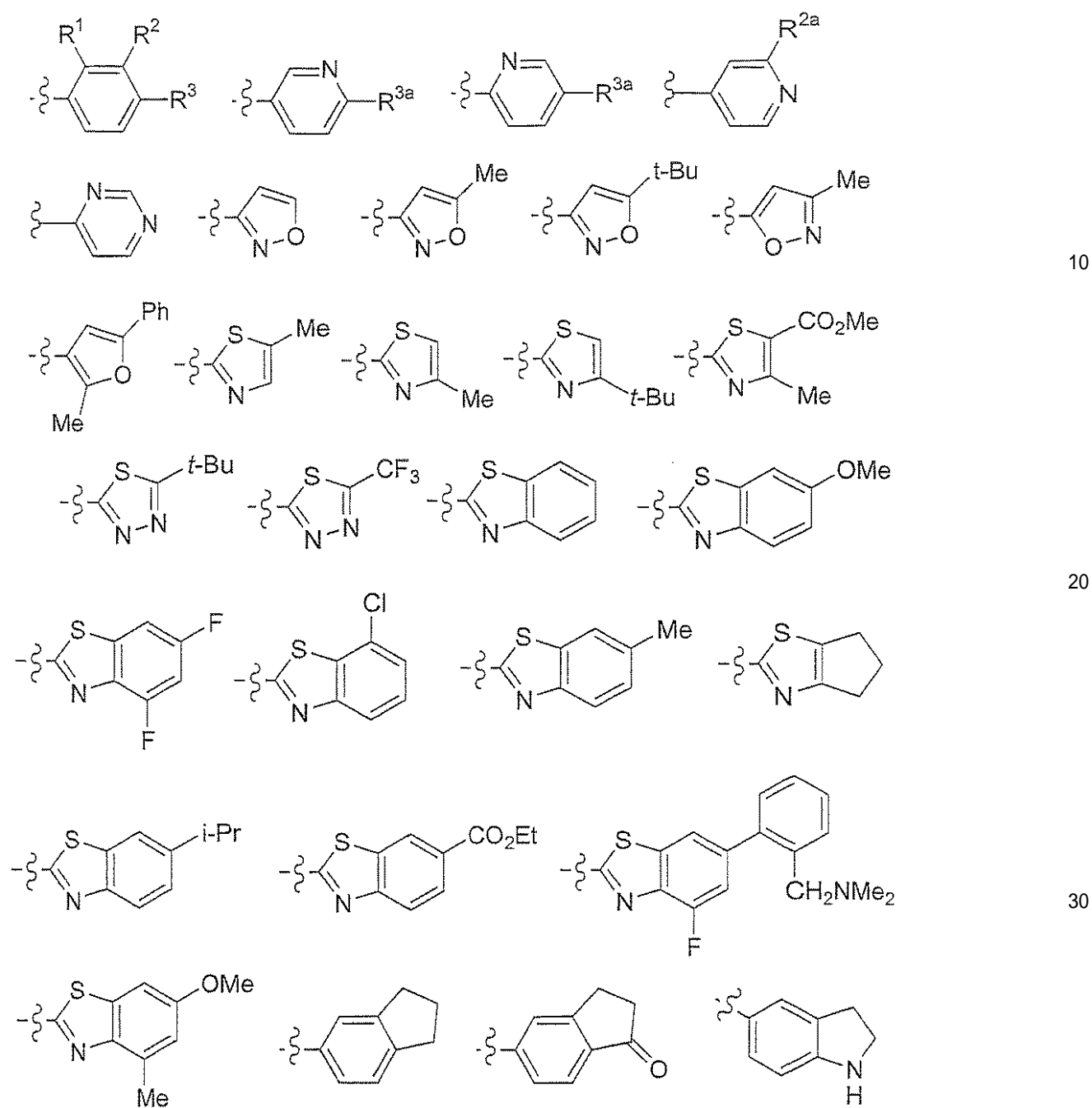
20

30

40

50

【化 17】

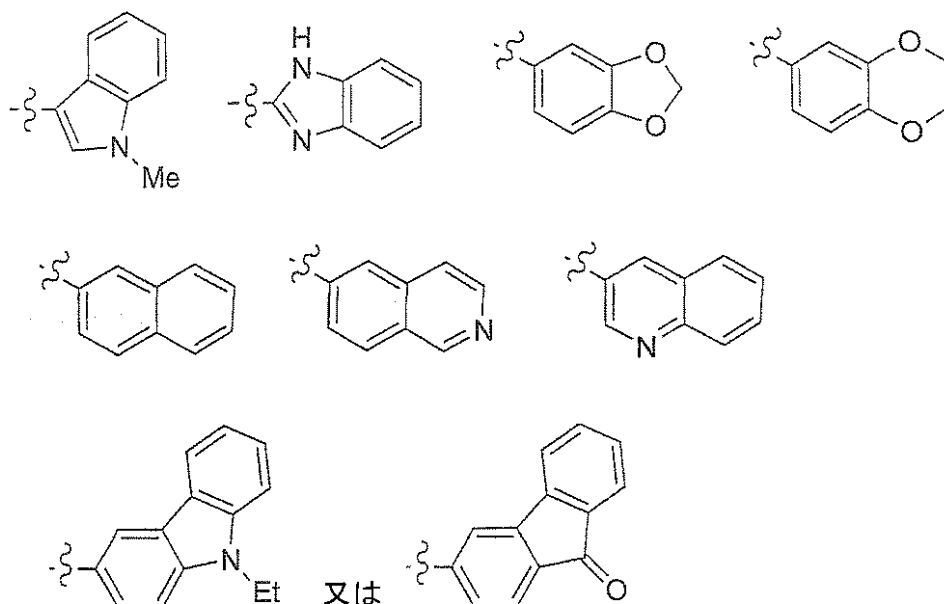


10

20

30

【化 18】



10

で示される基であり；

R^1 がH、またはF；

20

R^2 がH、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または $-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)$ ；

30

R^2 がF、Cl、Br、Me、または t-Bu；

R^3 がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、NH₂、NMe₂、 $-CH_2NMe_2$ 、NEt₂、 $-NHPh$ 、 $-N(Me)Ph$ 、 $-NH(4-OMe-Ph)$ 、 $-NH(2-CF_3-Ph)$ 、 $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)O(i-Pr)$ 、 $-CH(Me)O(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)$ 、 $-C(Me)_2OH$ 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-COMe$ 、 CO_2Et 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、Ph、 $2-CH_2OH-Ph$ 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $3-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $4-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph$ 、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキ

40

50

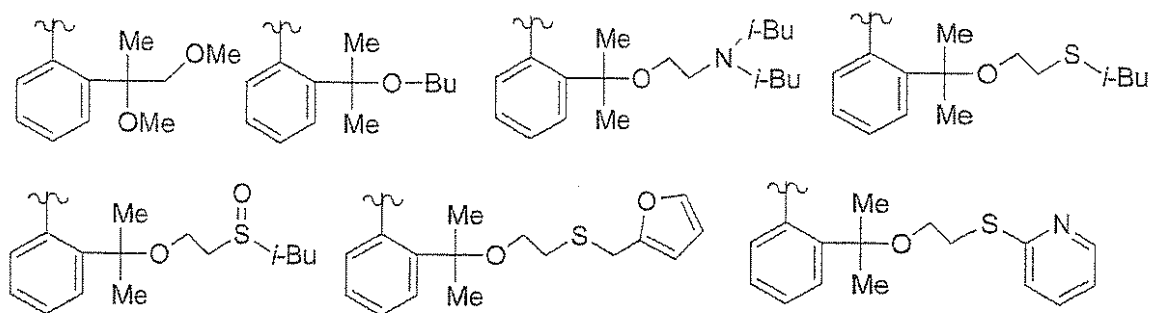
シ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、

(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH₂OH-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO₂Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または -OP(O)(OEt)₂;

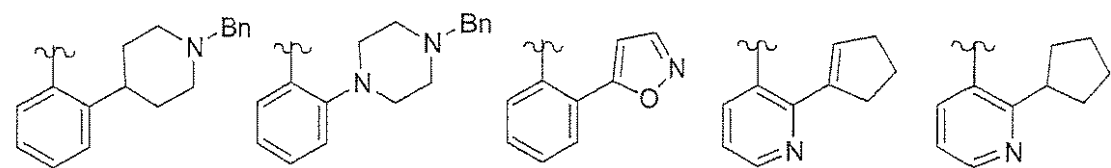
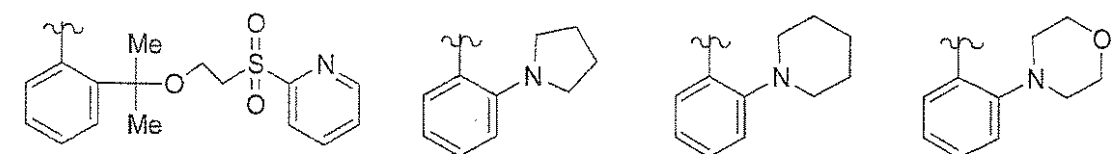
R^{3a}がMe、Cl、CF₃、-NHPh、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシ;

R⁶が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)₂CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe₃-Ph、3-SiMe₃-Ph、2-C(Me)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂OEt-Ph、2-C(Me)₂OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OH-Ph、2-C(Et)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OEt-Ph、2-C(Et)₂OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO₂Et-Ph、3-CO₂Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO₂Me-3-F-Ph、2-CF₃-Bn、1-ナフチル、

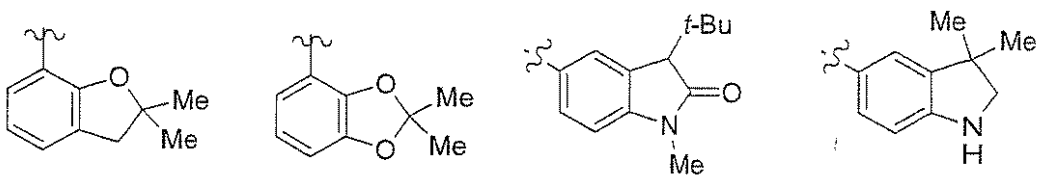
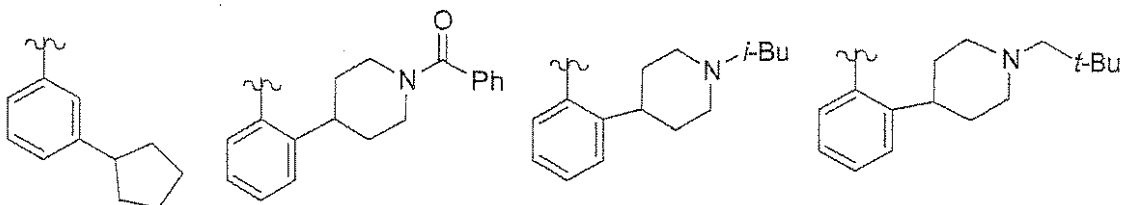
【化 2 0】



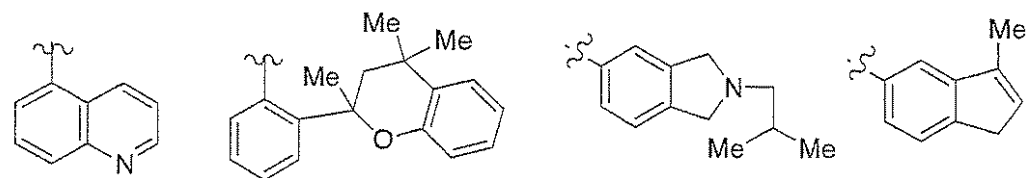
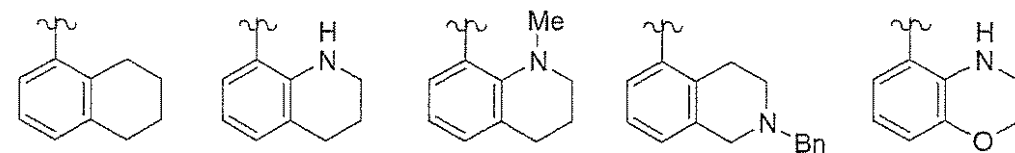
10



20



30



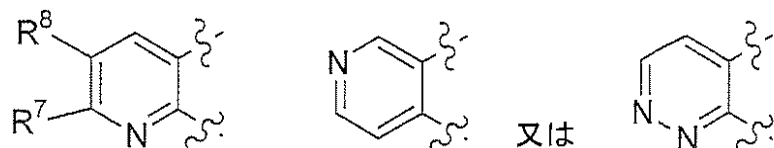
40

4



環 B が、下記式：

【化 2 2】



で示される基であり；

R^7 が H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、または -CH₂NH(CO)H；

R^8 が H、Me、Cl、Br、CN、または CF₃；および

Y が O、S、または NH である。

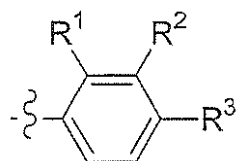
10

【0 0 2 7】

第 1 5 の実施態様においては、第 1 2 の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式 (I a) の化合物を含む。

環 A が

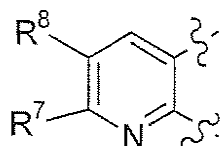
【化 2 3】



20

環 B が

【化 2 4】



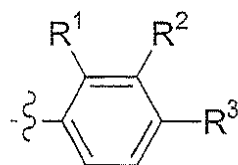
Y が O である。

【0 0 2 8】

30

他の実施態様において、本発明は、環 A が

【化 2 5】



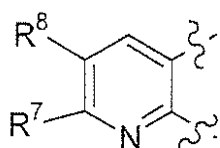
である式 (I a) の化合物を含む。

【0 0 2 9】

40

他の実施態様において、本発明は、環 B が

【化 2 6】



である式 (I a) の化合物を含む。

【0 0 3 0】

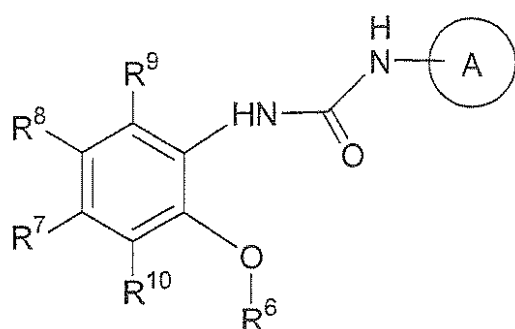
他の実施態様において、本発明は、Y が O である式 (I a) の化合物を含む。

【0 0 3 1】

50

第 16 の実施態様において、本発明は、下記式 (I I b):

【化 2 7】

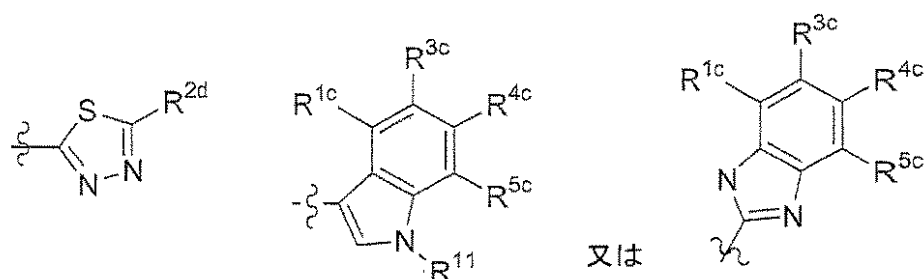
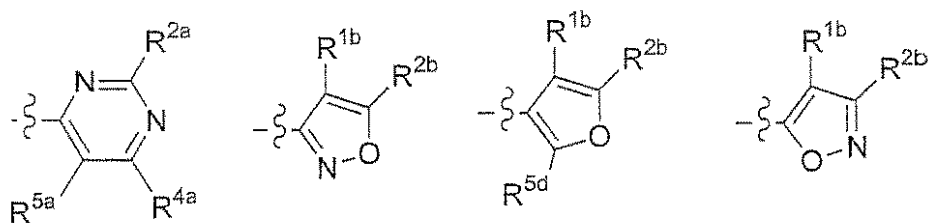
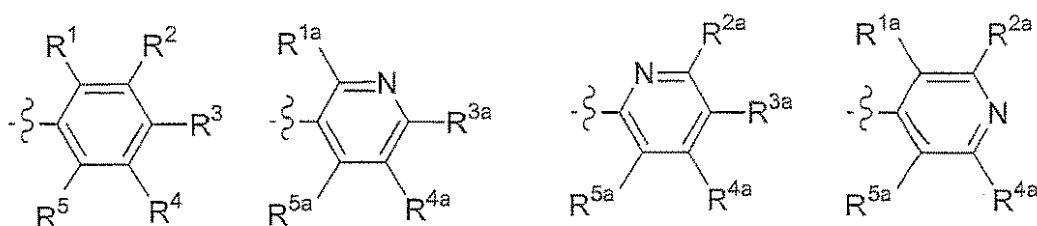


(11b)

で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

上記式中、環 A は

【化 2 8】



R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、またはOH;

R²、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}およびR^{3d}は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、O
Me、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₂O(i
Pr)、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂NMe₂、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、-O(CH₂)
₂OCOMe、-OCH(Et)CH₂OMe、-OCH(Me)CH₂O(t-Bu)、NO₂、CF₃、OCF₃、2-CH₂N(Me)₂-Ph、シク
ロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキ
シ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、
3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベン
ゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキ
シ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキ
シ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-

イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)；

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、および R^{4c} が、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、-OCH(Me)CH₂O-t-Bu、CF₃、OCHF₂、OCF₃、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₃NMe₂、-O(CH₂)₄NMe₂、-OCH(Et)CH₂OMe、CN、NH₂、NMe₂、-CH₂NMe₂、NEt₂、-NHPh、-N(Me)Ph、-NH(4-OMe-Ph)、-NH(2-CF₃-Ph)、-CH(Me)NHCH(Me)Ph、-CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)、-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)、-CH(Me)OH、-CH(Me)O(i-Pr)、-CH(Me)O(i-Bu)、-CH(Me)O(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(4-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)、-C(CF₃)₂OH、-COMe、CO₂Et、-CH₂CO₂Me、-C(Me)₂CO₂Me、-O(CH₂)₅CO₂Et、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂OCOMe、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-CH₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、-OP(O)(OEt)₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または、-CO₂Me、-CH₂OHおよび-CH₂OMeから選ばれる基で適宜置換されたC₃₋₆シクロアルキル；

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Me、またはOMe；

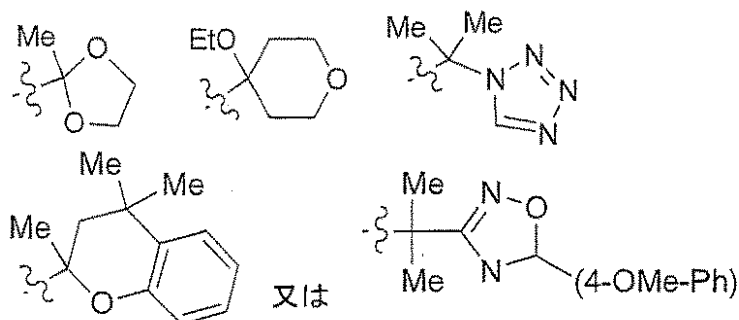
あるいは、 $R^1 + R^2$ 、 $R^2 + R^3$ 、 $R^3 + R^4$ 、 $R^4 + R^5$ 、 $R^{1a} + R^{2a}$ 、 $R^{2a} + R^{3a}$ 、 $R^{3a} + R^{4a}$ 、 $R^{4a} + R^{5a}$ 、 $R^{1b} + R^{2b}$ 、 $R^{1c} + R^{3c}$ 、 $R^{2c} + R^{3c}$ 、 $R^{2d} + R^{3d}$ 、 $R^{3c} + R^{4c}$ 、または $R^{4c} + R^{5c}$ は、それらが結合する炭素原子と共に5-10員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)pから選ばれる0-3個のヘテロ原子、0-1個のカルボニル基、および0-3個の追加の二重結合からなり、0-2個のR^bで置換されている；

R^6 は、0-3個のR^aで置換された-(CH₂)_n-フェニルまたは0-3個のR^aで置換された-(CH₂)_n-ピリジル；

R^{6a} は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、 $-C(Me)_2CN$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、 $-C(Me)_2OMe$ 、 $-C(Me)_2OEt$ 、 $-C(Me)_2OPr$ 、 $-CHMeO(CH_2)_2OMe$ 、 $-C(Me)_2OBu$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2OMe$ 、 $-C(Me)(OMe)CH_2OMe$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2N(i-Bu)_2$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(i-Bu)$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(O)(i-Bu)$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S$ (フラン-2-イルメチル)、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S$ (ピリジン-2-イル)、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(O)_2$ (ピリジン-2-イル)、 $-C(Me)_2CH_2OSi(Me)_2(t-Bu)$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2Si(Me)_2(t-Bu)$ 、 $-C(Et)_2OH$ 、 $-C(Pr)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH=CH_2)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH=CH_2)_2OMe$ 、 $-C(Et)_2OMe$ 、 $-C(Et)_2OEt$ 、 $-C(Et)_2OPr$ 、COMe、COPh、CO₂Me、CO₂Et、 $-NH(i-Bu)$ 、 $-CH=CHCO_2(t-Bu)$ 、 $-OCH_2CO_2(t-Bu)$ 、CF₃、OCF₃、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、 $-SiMe_3$ 、

10

【化29】



20

であり；

あるいは、隣接する原子上の2個の R^{6a} がそれらが結合する原子と共に炭素原子およびN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選ばれる0 - 2個のヘテロ原子、0 - 1個のカルボニル基および0 - 3個の二重結合からなる5 - 7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は0 - 2個の R^b で置換されている；

R^7 は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、または $-CH_2NH(CO)H$ ；

30

R^8 は、H、Me、Cl、Br、またはCN；

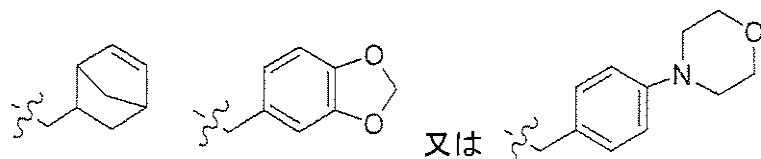
R^9 は、HまたはMe；

R^{10} は、HまたはMe；

R^{11} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、OMe、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)$ ベンジル、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)O$ ベンジル、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2$ フェニル、 $-S(O)_2$ ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、 $-CH_2CH(Me)Ph$ 、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO₂Me-Bn、

40

【化30】



であり；

R^b は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、CO₂H、NH₂、CF₃、OCF₃、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、またはベンジル；

nは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

pは、それぞれ、0、1、および2から選ばれ；

50

ただし、

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が H、 R^6 が Ph であるときは、環 A は Ph、4-F-Ph、4-Cl-Ph、4-Me-Ph、4-OMe-Ph、4-OBn-Ph、2,4-ジCl-Ph、および 3,4-ジOMe-Ph 以外の基；

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が H、 R^6 が 4-Cl-Ph であるときは、環 A は Ph および 4-Cl-Ph 以外の基；

(iii) R^7 、 R^9 および R^{10} が H、 R^8 が Cl、 R^6 が Ph であるときは、環 A は 4-CO₂Et-Ph 以外の基；

(iv) R^7 、 R^9 および R^{10} が H、 R^8 が F または Cl、 R^6 が 4-F-Ph であるときは、環 A は 4-Cl-Ph 以外の基；

(v) R^7 、 R^9 および R^{10} が H、 R^8 が F、Cl、または Br、 R^6 が 4-F-Ph、4-Cl-Ph または 4-Br-Ph であるときは、環 A は 3-Cl-Ph、2,4-ジCl-Ph、および 3,4-ジCl-Ph 以外の基；または

(vi) R^7 および R^8 が Cl、 R^9 および R^{10} が H、 R^6 が 4-Cl-Ph であるときは、環 A は 3,4-ジCl-Ph 以外の基である。

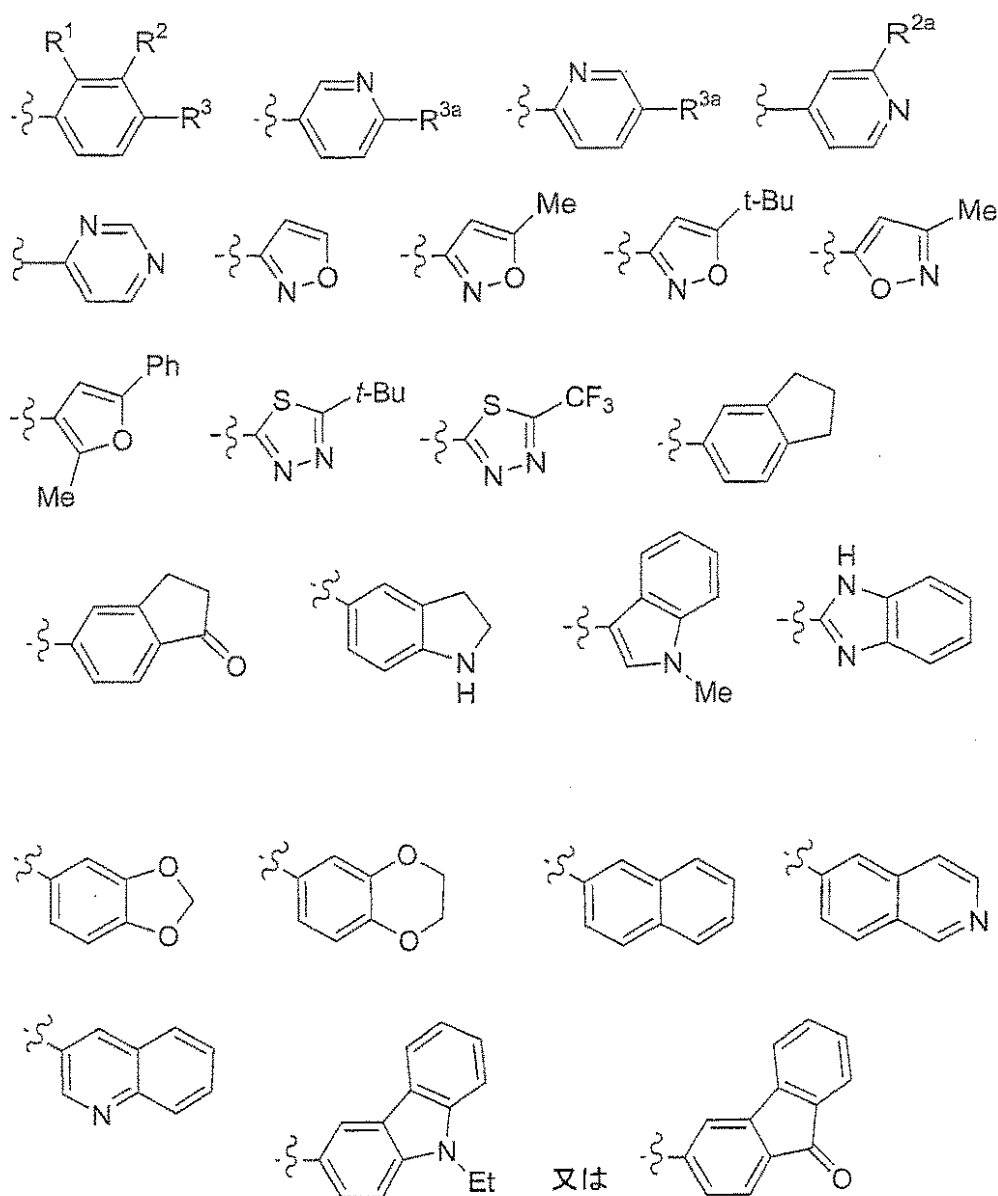
10

【0032】

第16の実施態様においては、第16の実施態様の範囲内において、下記の定義のものである式(IIb)の化合物を提供する。

環 A が下記式：

【化31】



20

30

40

50

で示される基であり；

R^1 がHまたはF；

R^2 がH、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または $-OCH(Et)$ (ピリジン-4-イル)；

R^{2a} がF、Cl、Br、Me、または t-Bu；

R^3 がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキシオキシ、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、NH₂、NMe₂、 $-CH_2NMe_2$ 、NEt₂、 $-NHPh$ 、 $-N(Me)Ph$ 、 $-NH(4-OMe-Ph)$ 、 $-NH(2-CF_3-Ph)$ 、 $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)O(i-Pr)$ 、 $-CH(Me)O(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)$ 、 $-C(Me)_2OH$ 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-COMe$ 、 CO_2Et 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、Ph、2- CH_2OH -Ph、2- $CH_2N(Me)_2$ -Ph、3- $CH_2N(Me)_2$ -Ph、4- $CH_2N(Me)_2$ -Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシオキシ、4-Me-シクロヘキシオキシ、4-CO₂Et-シクロヘキシオキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、

(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、

10

20

30

40

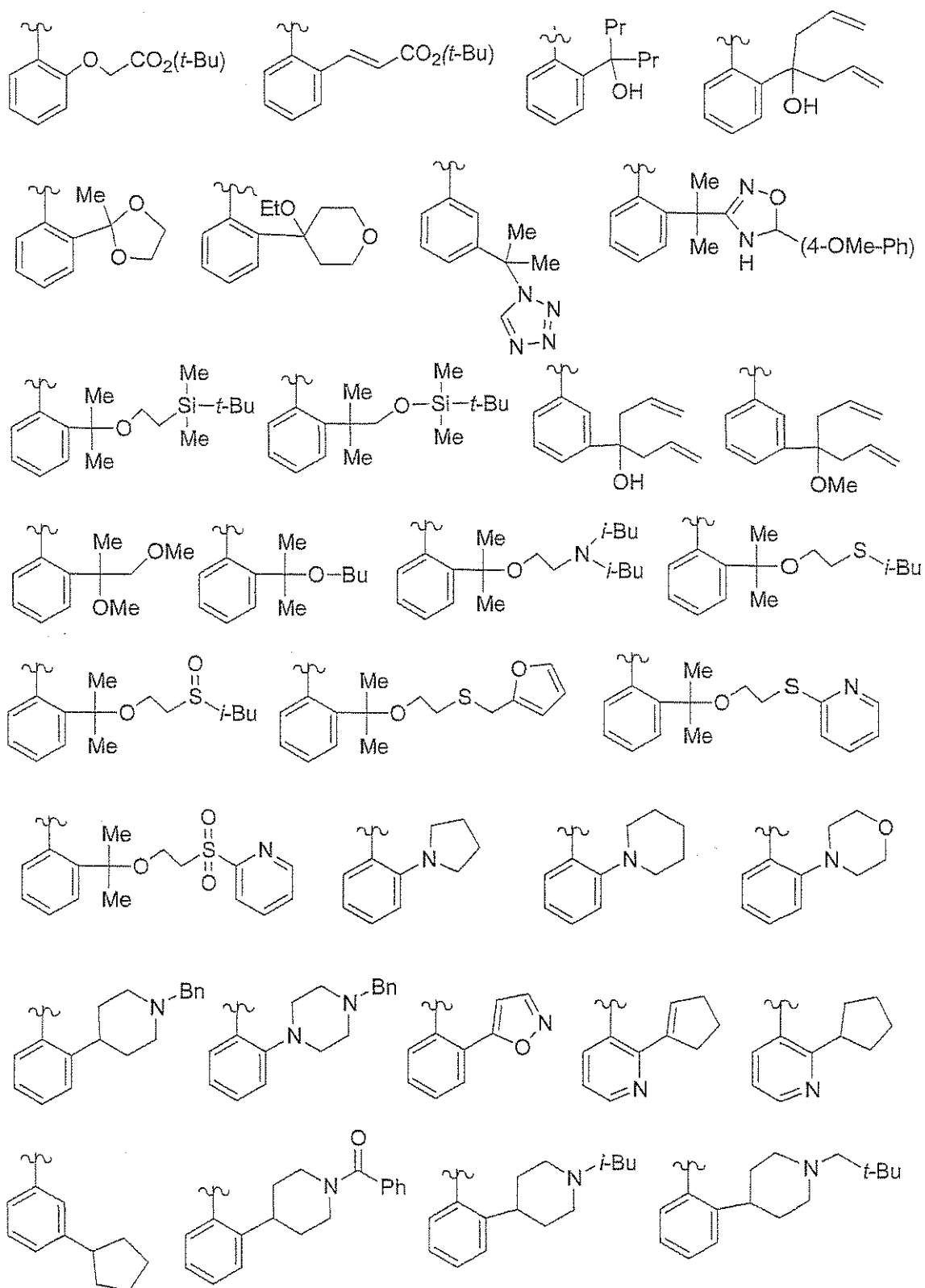
50

シ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH₂OH-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO₂Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または -OP(O)(OEt)₂;

R^{3a}がMe、Cl、CF₃、-NHPh、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシ;

R⁶が2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)₂CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe₃-Ph、3-SiMe₃-Ph、2-C(Me)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂OEt-Ph、2-C(Me)₂OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OH-Ph、2-C(Et)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OEt-Ph、2-C(Et)₂OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO₂Et-Ph、3-CO₂Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-ジMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO₂Me-3-F-Ph、2-CF₃-Bn、1-ナフチル、

【化 3 2】



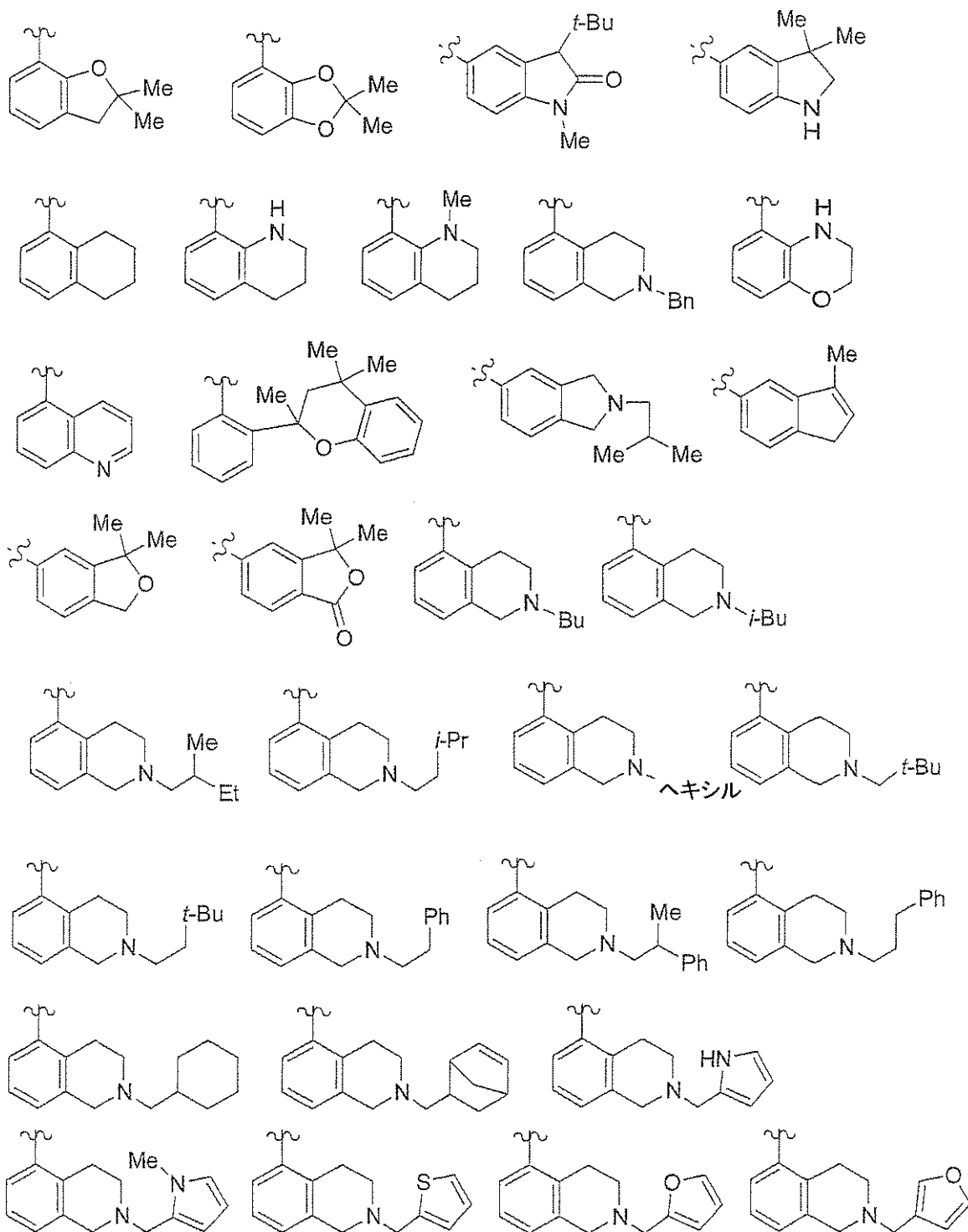
10

20

30

40

【化 3 3】



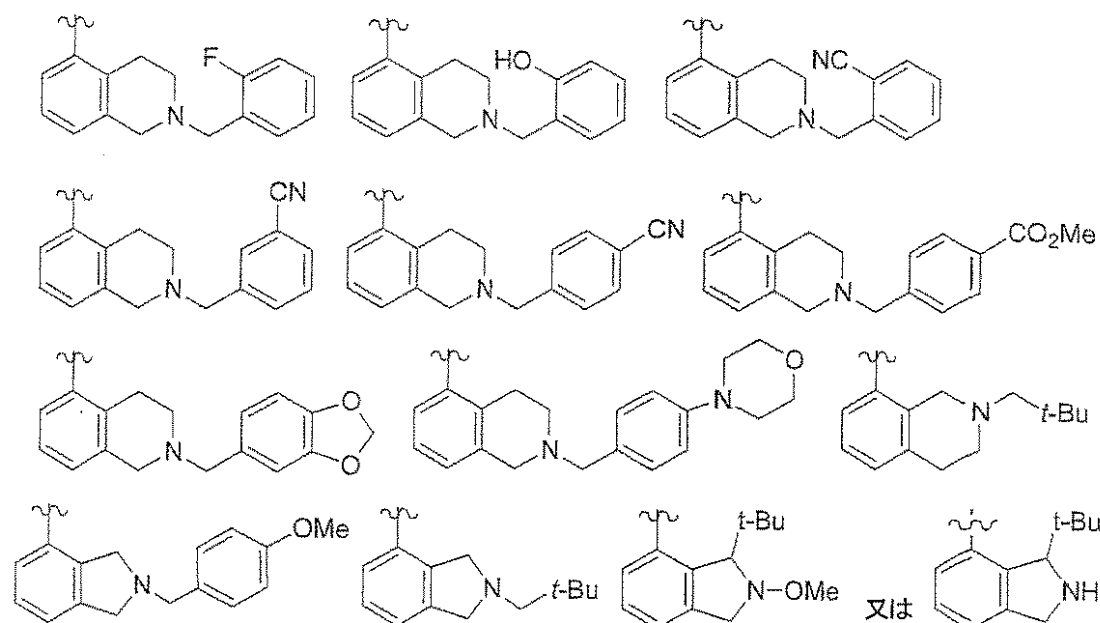
10

20

30

40

【化 3 4】



10

であり；

R^7 が H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、
または -CH₂NH(CO)H；および

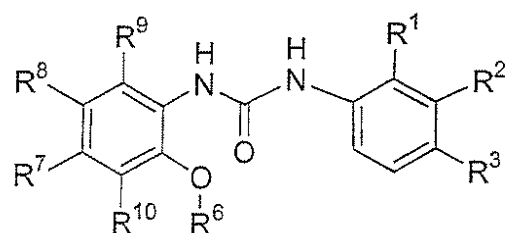
20

R^8 が H、Me、Cl、Br、または CN である。

【0033】

第 18 の実施態様において、本発明は、下記式 (I Ic)：

【化 3 5】



(Ic)

30

で示される化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

上記式中、 R^1 は、H または F；

R^2 は、H または F；

R^3 は、H、Me、t-Bu、F、OCF₃、または O-t-Bu；

R^6 は、2-t-Bu-Ph、3-CF₃-Ph、3-I-Ph、3-CH₂OMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、Bn、4-t-Bu-Bn、4-Br-Bn、4-OCF₃-Bn、-CH(Me)Ph、または -CH(CO₂Me)Ph；

40

R^7 は、H または CN；

R^8 は、H、CN、CO₂Me；

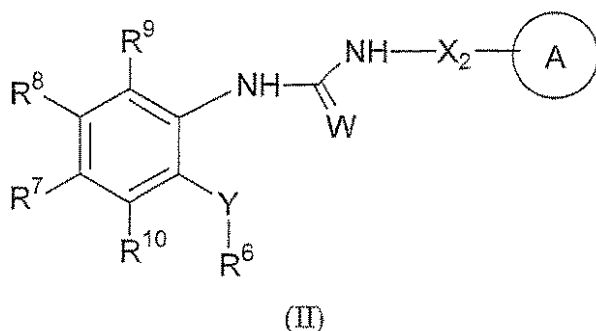
R^9 は、H；および

R^{10} は、H、Me、NH₂、または -CH₂OMe である。

【0034】

第 19 の実施態様として、本発明は、なかなずく、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式 (II)：

【化 3 6】



10

[式中、

環Aは、0～5個の R^1 で置換された C_{6-10} アリールであるか、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員複素環（この複素環は0～5個の R^1 で置換される）であり、

Wは、OまたはSであり、

X_2 は、 $-(CR^{16}R^{17})_s-$ 、または $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)(CR^{16}R^{17})_r-$ であり、

Yは、O、S、NH、 $-OCR^{18}R^{19}-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ であり、

R^1 は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14}(CR^fR^f)_tN^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)OR^h$ 、 $-NR^{14}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{14}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-(CH_2)_r-CR^{13}(=NOR^c)$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0～5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～5個の R^b で置換される）であるか、

30

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^1 は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～3個の追加ヘテロ原子、ならびに0～2個のカルボニル基を含む5～7員炭素環または複素環（この炭素環または複素環は0～4個の R^b で置換される）を形成し、

R^6 は、0～3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n-$ フェニルまたは0～3個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n-$ ピリジルであり、

R^{6a} は、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキル $-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル $-O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル $-C(O)NH-$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0～2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～2個の R^e で置換される）であるか、

40

あるいは、2個の R^{6a} 基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～2個のヘテロ原子、0～1個のカルボニル、ならびに0～3個の環二重結合を含む5～7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0～2個の R^b で置換される）を形成し、

R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c

50

、 SR^c 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびに N 、 NR^{7b} 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r$ -5～10員複素環（この複素環は0～3個の R^b で置換される）であるか、

あるいは、 $\text{R}^7 + \text{R}^8$ 、 $\text{R}^8 + \text{R}^9$ 、または $\text{R}^7 + \text{R}^{10}$ は、炭素原子ならびに O 、 N 、 NR^{7b} 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～3個の環ヘテロ原子を含む5～7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0～2個の R^{7c} で置換される）を形成し、

R^{7b} は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ フェニル、 $-\text{C}(\text{O})$ ベンジル、またはベンジルであり、 10

R^{7c} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0～3個の R^b で置換されたフェニル、0～3個の R^b で置換されたベンジルであり、

R^{11} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 C_{1-4} アルコキシ、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r$ -5～10員複素環であって、この場合、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は、0～2個の R^b で置換され、前記ヘテロアリールおよび複素環は0～2個の R^b で置換されると共に、炭素原子ならびに N 、 NR^f 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、 20

R^{12} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{O}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OC}(\text{O})\text{NH}(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_n$ - $(\text{C}_{6-10}\text{アリール})$ 、または $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_n$ -5～10員ヘテロアリールであって、この場合、前記アルキルおよびアリールは0～2個の R^g で置換され、前記ヘテロアリールは0～2個の R^g で置換されると共に、炭素原子ならびに N 、 NR^{11} 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、 30 40

R^{13} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルであるか、

あるいは、 R^{12} および R^{13} は、それらが同じ窒素に結合している場合に、一体となって、炭素原子ならびに N 、 NR^{11} 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～2個の追加ヘテロ原子を含む5～10員複素環式環を形成し、

R^{14} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、0～2個の R^{14a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^{14a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^{14a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^g で置換された $-(\text{CH}_2)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびに N 、 NR^{11} 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_r$ -5～10員複素環（この複素環は0～ 50

3個の R^g で置換される)であり、

R^{14a} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^f 、Cl、F、Br、I、=O、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、または $-S(O)_pR^f$ であり、

R^{16} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、0~2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、または0~2個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルであり、

R^{17} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか、

あるいは、 R^{16} および R^{17} は、一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む3~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される)を形成し、

R^{18} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、または C_{1-6} アルキルであり、

R^{19} は、各出現位置ごとに独立して、H、OH、 $-C(O)OR^f$ 、または C_{1-6} アルキルであり、

R^a は、各出現位置ごとに独立して、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0~3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~3個の R^e で置換される)であり、

R^b は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_r$ - OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-(CH_2)_r$ - $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r$ - $C(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_r$ - $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~3個の R^e で置換される)であり、

R^c は、各出現位置ごとに独立して、H、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、0~2個の R^e で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^e で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^e で置換された C_{2-8} アルキニル、0~2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r$ - C_{3-8} シクロアルキル、0~2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r$ - C_{6-10} アリール、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~2個の R^e で置換される)であり、

R^d は、各出現位置ごとに独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、0~2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~2個の R^e で置換される)であり、

R^e は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、 $-(CH_2)_r$ - OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r$ - $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r$ - $C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r$ - $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2$ - C_{1-4} アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p$ - OR^h 、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(Me)_2(t-Bu)$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、0~2個の R^g で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^g で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^g で置換された C_{2-8} アルキニル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{3-8} シクロアルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{6-10} アリール、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~2個の R^g で置換される)であり、

R^f は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり、

R^g は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C($

0) R^f 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

R^h は、各出現位置ごとに独立して、0~2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n$ -5~10員複素環（この複素環は0~2個の R^g で置換される）であり、

R^i は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n$ -5~10員複素環（この複素環は0~2個の R^g で置換される）であり、

nは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、

rは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

sは、各出現位置ごとに、0、1、2、および3から選択され、そして

tは、各出現位置ごとに、1、2、3、および4から選択される]

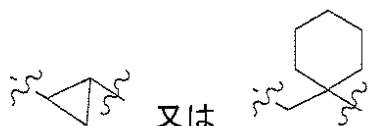
の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0035】

第20の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

X_2 が結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-CH_2CHMe-$ 、 $-CH_2CO-$ 、または

【化37】



である、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0036】

第21の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

YがO、S、NH、 $-OCH_2-$ 、 $-OCHMe-$ 、 $-OCH(CO_2Me)-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ である、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0037】

第22の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

Wが0であり、そして

YがO、S、またはNHである、

第16の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0038】

第23の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが0~5個の R^1 で置換されると共に、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、およびベンゾイミダゾリルから選択される、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法

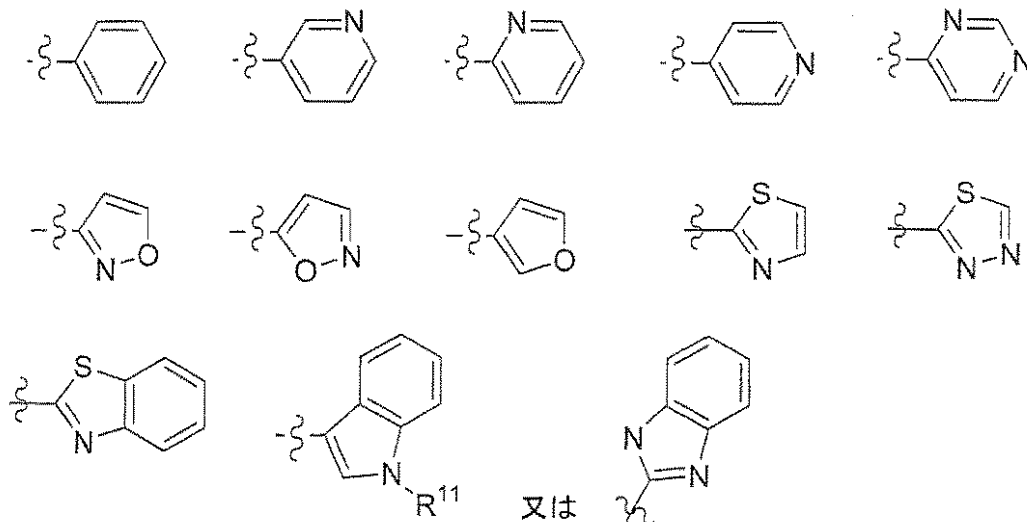
提供する。

【0039】

第24の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが0～5個の R^1 で置換されると共に、

【化38】



10

20

から選択される、

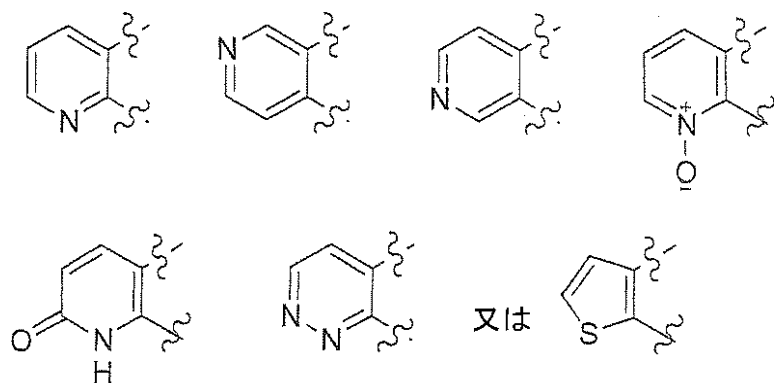
第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0040】

第25の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Bが0～3個の R^7 で置換されると共に、

【化39】



30

40

から選択される、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0041】

第26の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

R^1 が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～2個の R^a で置換され

50

た C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~5個の R^b で置換される）であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^1 が、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~3個の追加ヘテロ原子、ならびに0~2個のカルボニル基を含む5~7員炭素環または複素環（この炭素環または複素環は0~4個の R^b で置換される）を形成する、
第19の実施態様に包含される式（II）の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

10

【0042】

第27の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

R^6 が、0~3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニルまたは0~3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -ピリジルであり、そして

R^{6a} が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $Si(Me)_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~2個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個の R^e で置換される）であるか、

20

あるいは、2個の R^{6a} 基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される）を形成する、

第19の実施態様に包含される式（II）の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

30

【0043】

第28の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

R^{11} が、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環であって、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環が0~2個の R^b で置換され、そして前記複素環が0~2個の R^b で置換されると共に、炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、

40

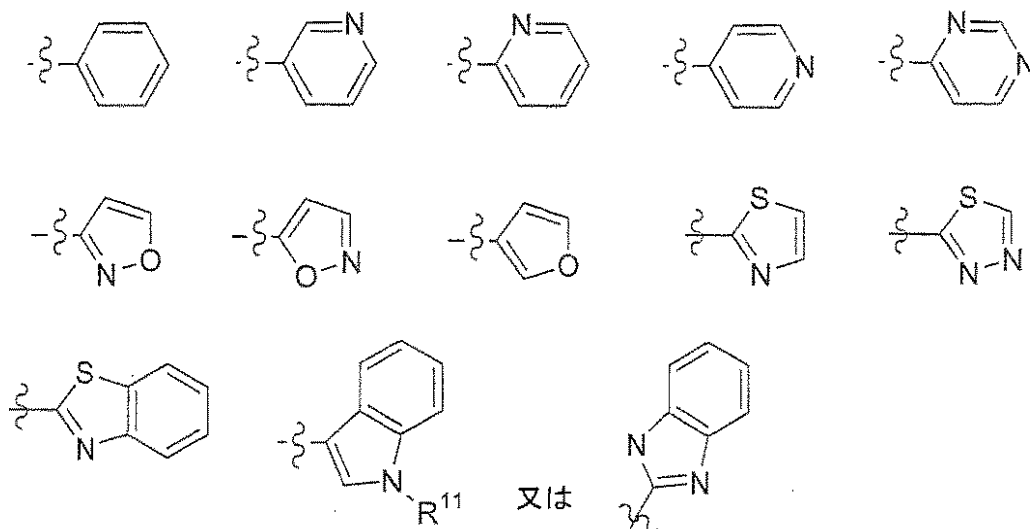
第19の実施態様に包含される式（II）の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0044】

第29の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが0~5個の R^1 で置換されると共に、

【化 4 0】

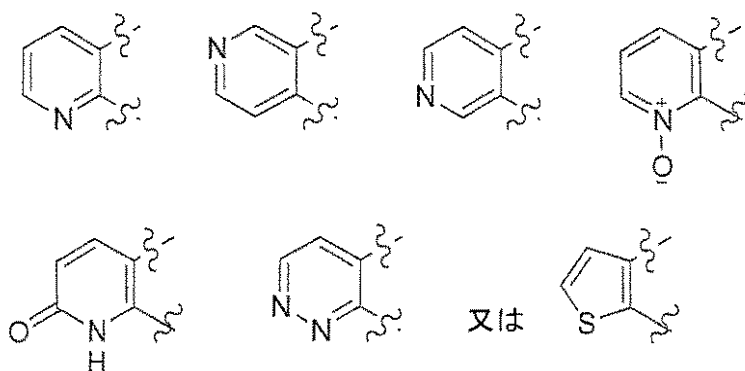


10

から選択され、

環Bが0～3個の R^7 で置換されると共に、

【化 4 1】



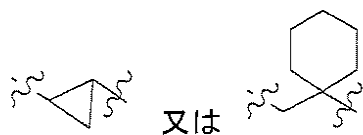
20

から選択され、

Wが0であり、

 X_2 が、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、

【化 4 2】



30

であり、

 Y が、O、S、NH、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCHMe}-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CO}_2\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{CONH}-$ であり、

R^1 が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 OCF_3 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 SiMe_3 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{OR}^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0～5個の R^b で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}_{3-13}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～5個の R^b で置換される）であるか、

40

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^1 が、それらが結合している炭素原

50

子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0~3個の追加ヘテロ原子、ならびに0~2個のカルボニル基を含む5~7員炭素環または複素環（この炭素環または複素環は0~4個の R^b で置換される）を形成し、

R^6 が、0~3個の R^{6a} で置換された $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルまたは0~3個の R^{6a} で置換された $-(\text{CH}_2)_n$ -ピリジルであり、

R^{6a} が、各出現位置ごとに独立して、F、Cl、Br、I、 $-(\text{CR}^i\text{R}^i)_r-\text{OR}^c$ 、 SR^c 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $\text{Si}(\text{Me})_3$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルオキシ-、 C_{1-4} アルキルチオ-、 C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~2個の R^e で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個の R^e で置換される）であるか、

あるいは、2個の R^{6a} 基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される）を形成し、

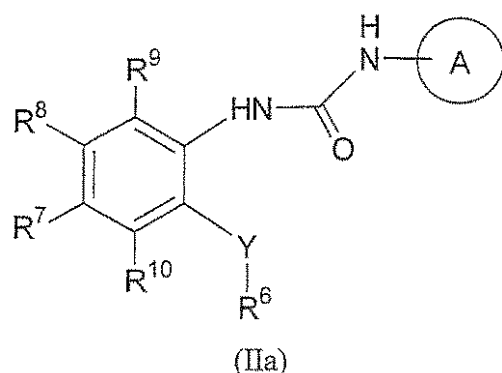
R^{11} が、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n$ フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_n$ フェニル、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-5\sim 10$ 員複素環であって、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、および炭素環が0~2個の R^b で置換され、そして前記複素環が0~2個の R^b で置換されると共に、炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、

第19の実施態様に包含される式(II)の化合物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0045】

第30の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(IIa)：

【化43】



[式中、
環Aは、

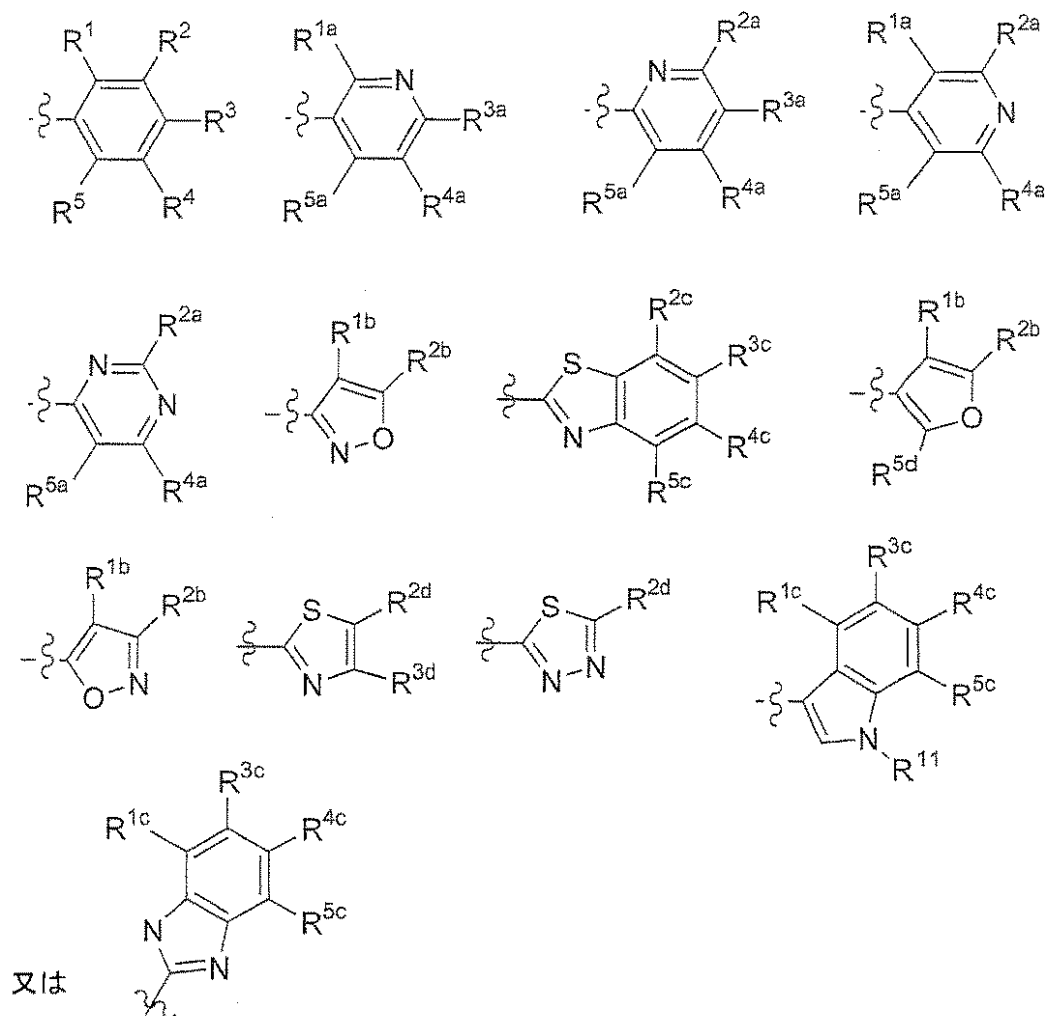
10

20

30

40

【化 4 4】



であり、

Yは、O、S、またはNHであり、

R¹、R^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Me、またはOHであり、

R²、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}およびR^{3d}は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₂O(i-Pr)、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂NMe₂、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、-O(CH₂)₂OCOMe、-OCH(Et)CH₂OMe、-OCH(Me)CH₂O(t-Bu)、NO₂、CF₃、OCF₃、2-CH₂N(Me)₂-Ph、シクロペノキシ(cyclopenoxy)、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)であり、

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、 NH_2 、 NMe_2 、 $-CH_2NMe_2$ 、 NEt_2 、 $-NHPh$ 、 $-N(Me)Ph$ 、 $-NH(4-OMe-Ph)$ 、 $-NH(2-CF_3-Ph)$ 、 $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)O(i-Pr)$ 、 $-CH(Me)O(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(Me)OBn$ 、 $-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-OPh-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-ピペリジン-4-イル)$ 、 $-CH_2NHbN$ 、 $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-ピリジン-3-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2CH_2Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-3-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-フラン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-チエン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Me-チエン-2-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Cl-チエン-2-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Et)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CN$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CO_2Me$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CONMe_2$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CON(Me)(Bn)$ 、 $-CH(Me)-イソインドリン-2-イル$ 、 $-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)$ 、 $-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-COMe$ 、 CO_2Et 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 Ph 、 $2-CH_2OH-Ph$ 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $3-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $4-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph$ 、 $フェノキシ$ 、 Bn 、 $ベンゾキシ$ 、 $4-Cl-ベンゾキシ$ 、 $2-OMe-ベンゾキシ$ 、 $3-OMe-ベンゾキシ$ 、 $2-OMe-ベンゾキシ$ 、 $3-CN-ベンゾキシ$ 、 $4-CN-ベンゾキシ$ 、 $3-NMe_2-ベンゾキシ$ 、 $4-CO_2Me-ベンゾキシ$ 、 $3-CF_3-ベンゾキシ$ 、 $3-OCF_3-ベンゾキシ$ 、 $4-OCF_3-ベンゾキシ$ 、 $4-Ph-ベンゾキシ$ 、 $2,4-ジF-ベンゾキシ$ 、 $(2-ナフチル)メトキシ$ 、 $シクロヘキシルメトキシ$ 、 $シクロヘキシルエトキシ$ 、 $シクロペントキシ$ 、 $3-Me-シクロペントキシ$ 、 $シクロヘキソキシ$ 、 $4-Me-シクロヘキソキシ$ 、 $4-CO_2Et-シクロヘキソキシ$ 、 $1-Bn-ピロリジン-3-オキシ$ 、 $(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ$ 、 $(フラン-2-イル)メトキシ$ 、 $(フラン-3-イル)メトキシ$ 、 $(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ$ 、 $(チエン-3-イル)メトキシ$ 、 $チアゾール-2-イル$ 、 $1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $3-CO_2Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $4-CO_2Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $5-CO_2Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ$ 、 $1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル$ 、 $(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ$ 、 $2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ$ 、 $1-ピペリジニル$ 、 $1-Bn-ピペラジン-4-イル$ 、 $(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ$ 、 $1-Bn-ピペリジン-3-オキシ$ 、 $1-Bn-ピペリジン-4-オキシ$ 、 $(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-CO_2(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-CO_2Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $N-モルホリニル$ 、 $(ピリジン-2-イル)メトキシ$ 、 $(ピリジン-3-イル)メトキシ$ 、 $(ピリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(ピリジン-4-イル)エトキシ$ 、 $(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ$ 、 $4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または $-CO_2Me$ 、 $-CH_2OH$ 、および $-CH_2OMe$ から選択される基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであるか、

あるいは、 $R^1 + R^2$ 、 $R^2 + R^3$ 、 $R^3 + R^4$ 、 $R^4 + R^5$ 、 $R^{1a} + R^{2a}$ 、 $R^{2a} + R^{3a}$ 、 $R^{3a} + R^{4a}$ 、 $R^{4a} + R^{5a}$ 、 $R^{1b} + R^{2b}$ 、 $R^{1c} + R^{3c}$ 、 $R^{2c} + R^{3c}$ 、 $R^{2d} + R^{3d}$ 、 $R^{3c} + R^{4c}$ 、または $R^{4c} + R^{5c}$ は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~3個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル基、ならびに0~3個の追加二重

10

20

30

40

50

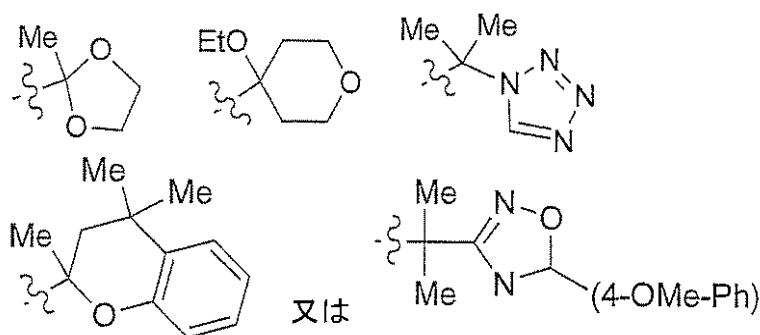
結合を含む5～10員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0～2個の R^b で置換される）を形成し、

R^6 は、0～3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニルまたは0～3個の R^{6a} で置換された $-(CH_2)_n$ -ピリジルであり、

R^{6a} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、 $-C(Me)_2CN$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、 $-C(Me)_2OMe$ 、 $-C(Me)_2OEt$ 、 $-C(Me)_2OPr$ 、 $-CHMeO(CH_2)_2OMe$ 、 $-C(Me)_2OBu$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2OMe$ 、 $-C(Me)(OMe)CH_2OMe$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2N(i-Bu)_2$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(i-Bu)$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(O)(i-Bu)$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S$ (フラン-2-イルメチル)、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S$ (ピリジン-2-イル)、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2S(O)_2$ (ピリジン-2-イル)、 $-C(Me)_2CH_2OSi(Me)_2(t-Bu)$ 、 $-C(Me)_2O(CH_2)_2Si(Me)_2(t-Bu)$ 、 $-C(Et)_2OH$ 、 $-C(Pr)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH=CH_2)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH=CH_2)_2OMe$ 、 $-C(Et)_2OMe$ 、 $-C(Et)_2OEt$ 、 $-C(Et)_2OPr$ 、COMe、COPh、 CO_2Me 、 CO_2Et 、 $-NH(i-Bu)$ 、 $-CH=CHCO_2(t-Bu)$ 、 $-OCH_2CO_2(t-Bu)$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソオキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、 $-SiMe_3$ 、

10

【化45】



20

であるか、

あるいは、2個の R^{6a} 基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～2個のヘテロ原子、0～1個のカルボニル、ならびに0～3個の環二重結合を含む5～7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0～2個の R^b で置換される）を形成し、

30

R^7 は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、 NMe_2 、 CO_2Me 、イミダゾール-1-イル、または $-CH_2NH(CO)H$ であり、

R^8 は、H、Me、Cl、Br、CN、または CF_3 であり、

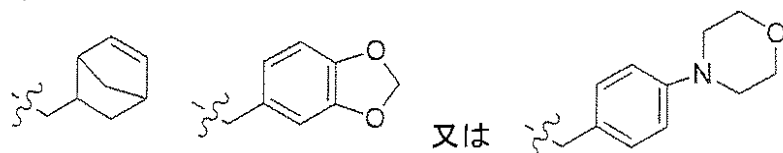
R^9 は、HまたはMeであり、

R^{10} は、HまたはMeであり、

R^{11} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、OMe、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)$ ベンジル、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)O$ ベンジル、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2$ フェニル、 $-S(O)_2$ ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、 $-CH_2CH(Me)Ph$ 、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4- CO_2Me -Bn、

40

【化46】



50

であり、

nは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、そして

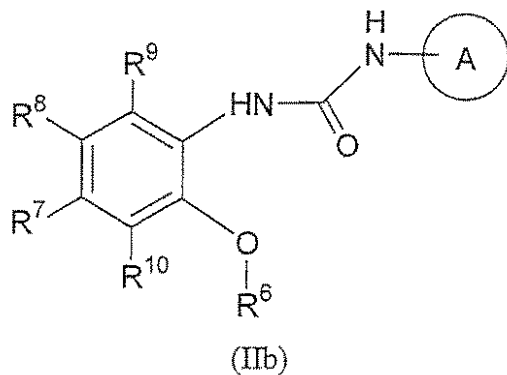
pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択される]

の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0046】

第31の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(IIb)：

【化47】

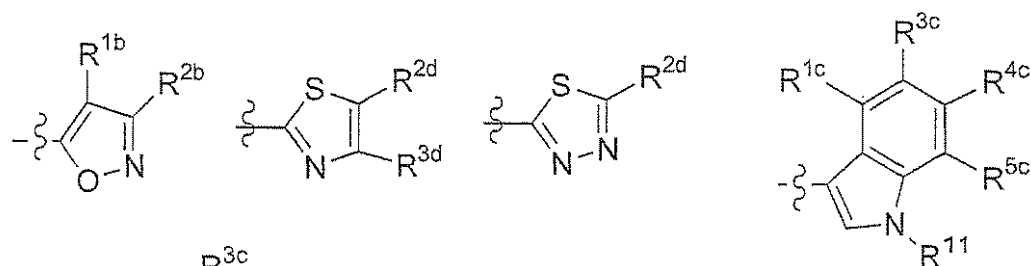
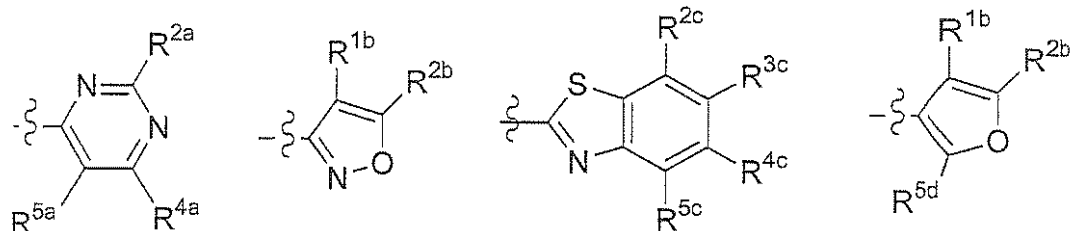
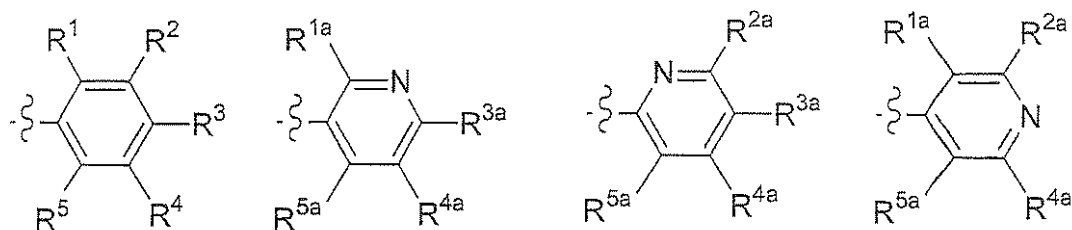


10

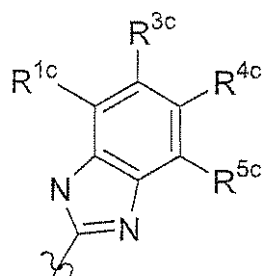
20

[式中、
環Aは、

【化 4 8】



又は



であり、

R¹、R^{1a}、R^{1b}、およびR^{1c}は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、またはOHであり、

R²、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}およびR^{3d}は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-O(CH₂)₂OMe、-O(CH₂)₂O(i-Pr)、-O(CH₂)₈CO₂Me、-O(CH₂)₂C(Me)₂OMe、-O(CH₂)₂NMe₂、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、-O(CH₂)₂OCOMe、-OCH(Et)CH₂OMe、-OCH(Me)CH₂O(t-Bu)、NO₂、CF₃、OCF₃、2-CH₂N(Me)₂-Ph、シクロペノキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)であり、

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、 NH_2 、 NMe_2 、 $-CH_2NMe_2$ 、 NEt_2 、 $-NHPh$ 、 $-N(Me)Ph$ 、 $-NH(4-OMe-Ph)$ 、 $-NH(2-CF_3-Ph)$ 、 $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)O(i-Pr)$ 、 $-CH(Me)O(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(Me)OBn$ 、 $-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-OPh-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-ピペリジン-4-イル)$ 、 $-CH_2NHbN$ 、 $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-ピリジン-3-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2CH_2Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-3-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-フラン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-チエン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Me-チエン-2-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Cl-チエン-2-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Et)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CN$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CO_2Me$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CONMe_2$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CON(Me)(Bn)$ 、 $-CH(Me)-イソインドリン-2-イル$ 、 $-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)$ 、 $-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-COMe$ 、 CO_2Et 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 Ph 、 $2-CH_2OH-Ph$ 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $3-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $4-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、 $2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph$ 、フェノキシ、 Bn 、ベンゾキシ、 $4-Cl-ベンゾキシ$ 、 $2-OMe-ベンゾキシ$ 、 $3-OMe-ベンゾキシ$ 、 $2-OMe-ベンゾキシ$ 、 $3-CN-ベンゾキシ$ 、 $4-CN-ベンゾキシ$ 、 $3-NMe_2-ベンゾキシ$ 、 $4-CO_2Me-ベンゾキシ$ 、 $3-CF_3-ベンゾキシ$ 、 $3-OCF_3-ベンゾキシ$ 、 $4-OCF_3-ベンゾキシ$ 、 $4-Ph-ベンゾキシ$ 、 $2,4-ジF-ベンゾキシ$ 、 $(2-ナフチル)メトキシ$ 、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、 $3-Me-シクロペントキシ$ 、シクロヘキソキシ、 $4-Me-シクロヘキソキシ$ 、 $4-CO_2Et-シクロヘキソキシ$ 、 $1-Bn-ピロリジン-3-オキシ$ 、 $(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ$ 、 $(フラン-2-イル)メトキシ$ 、 $(フラン-3-イル)メトキシ$ 、 $(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ$ 、 $(チエン-3-イル)メトキシ$ 、チアゾール-2-イル、 $1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $3-CO_2Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $4-CO_2Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $5-CO_2Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル$ 、 $(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ$ 、 $1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル$ 、 $(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ$ 、 $2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ$ 、 $1-ピペリジニル$ 、 $1-Bn-ピペラジン-4-イル$ 、 $(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ$ 、 $1-Bn-ピペリジン-3-オキシ$ 、 $1-Bn-ピペリジン-4-オキシ$ 、 $(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-CO_2(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-CO_2Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $N-モルホリニル$ 、 $(ピリジン-2-イル)メトキシ$ 、 $(ピリジン-3-イル)メトキシ$ 、 $(ピリジン-4-イル)メトキシ$ 、 $(ピリジン-4-イル)エトキシ$ 、 $(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ$ 、 $4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または $-CO_2Me$ 、 $-CH_2OH$ 、および $-CH_2OMe$ から選択される基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Me、またはOMeであるか、

あるいは、 $R^1 + R^2$ 、 $R^2 + R^3$ 、 $R^3 + R^4$ 、 $R^4 + R^5$ 、 $R^{1a} + R^{2a}$ 、 $R^{2a} + R^{3a}$ 、 $R^{3a} + R^{4a}$ 、 $R^{4a} + R^{5a}$ 、 $R^{1b} + R^{2b}$ 、 $R^{1c} + R^{3c}$ 、 $R^{2c} + R^{3c}$ 、 $R^{2d} + R^{3d}$ 、 $R^{3c} + R^{4c}$ 、または $R^{4c} + R^{5c}$ は、それらが

10

20

30

40

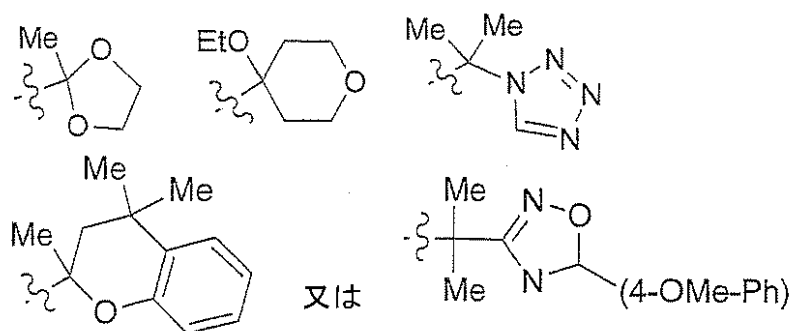
50

結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選択される0~3個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル基、ならびに0~3個の追加二重結合を含む5~10員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR^bで置換される）を形成し、

R⁶は、0~3個のR^{6a}で置換された-(CH₂)_n-フェニルまたは0~3個のR^{6a}で置換された-(CH₂)_n-ピリジルであり、

R^{6a}は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、-C(Me)₂CN、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、OH、SMe、S(i-Pr)、-C(Me)₂OMe、-C(Me)₂OEt、-C(Me)₂OPr、-CHMeO(CH₂)₂OMe、-C(Me)₂OBu、-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe、-C(Me)(OMe)CH₂OMe、-C(Me)₂O(CH₂)₂N(i-Bu)₂、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)(i-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(フラン-2-イルメチル)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(ピリジン-2-イル)、-C(Me)₂O(CH₂)₂S(O)₂(ピリジン-2-イル)、-C(Me)₂CH₂OSi(Me)₂(t-Bu)、-C(Me)₂O(CH₂)₂Si(Me)₂(t-Bu)、-C(Et)₂OH、-C(Pr)₂OH、-C(CH₂CH=CH₂)₂OH、-C(CH₂CH=CH₂)₂OMe、-C(Et)₂OMe、-C(Et)₂OEt、-C(Et)₂OPr、COMe、COPh、CO₂Me、CO₂Et、-NH(i-Bu)、-CH=CHCO₂(t-Bu)、-OCH₂CO₂(t-Bu)、CF₃、OCF₃、C₁₋₄アルキルオキシ、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、Ph、Bn、ナフチル、1-ピロリジニル、5-イソオキサゾリル、N-モルホリニル、4-Bn-ピペラジニル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル、1-i-Bu-ピペリジン-4-イル、1-ネオペンチル-ピペリジン-4-イル、1-COPh-ピペリジン-4-イル、-SiMe₃、

【化49】



であるか、

あるいは、2個のR^{6a}基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR^bで置換される）を形成し、

R⁷は、H、Me、Cl、Br、CN、OH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂、CO₂Me、イミダゾール-1-イル、または-CH₂NH(CO)Hであり、

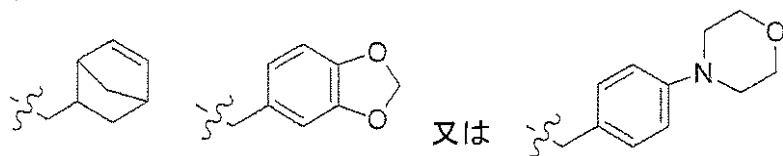
R⁸は、H、Me、Cl、Br、CN、またはCF₃であり、

R⁹は、HまたはMeであり、

R¹⁰は、HまたはMeであり、

R¹¹は、各出現位置ごとに独立して、H、C₁₋₆アルキル、OMe、-C(O)(C₁₋₆アルキル)、-C(O)フェニル、-C(O)ベンジル、-C(O)O(C₁₋₆アルキル)、-C(O)Oベンジル、-S(O)₂(C₁₋₆アルキル)、-S(O)₂フェニル、-S(O)₂ベンジル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、-CH₂CH(Me)Ph、1H-ピロール-2-イルメチル、1-Me-ピロール-2-イルメチル、チエン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、2-F-Bn、2-OH-Bn、2-CN-Bn、3-CN-Bn、4-CN-Bn、4-OMe-Bn、4-CO₂Me-Bn、

【化 5 0】



であり、

R^b は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、 CO_2H 、 NH_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであり、
 n は、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、そして

10

p は、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択される]

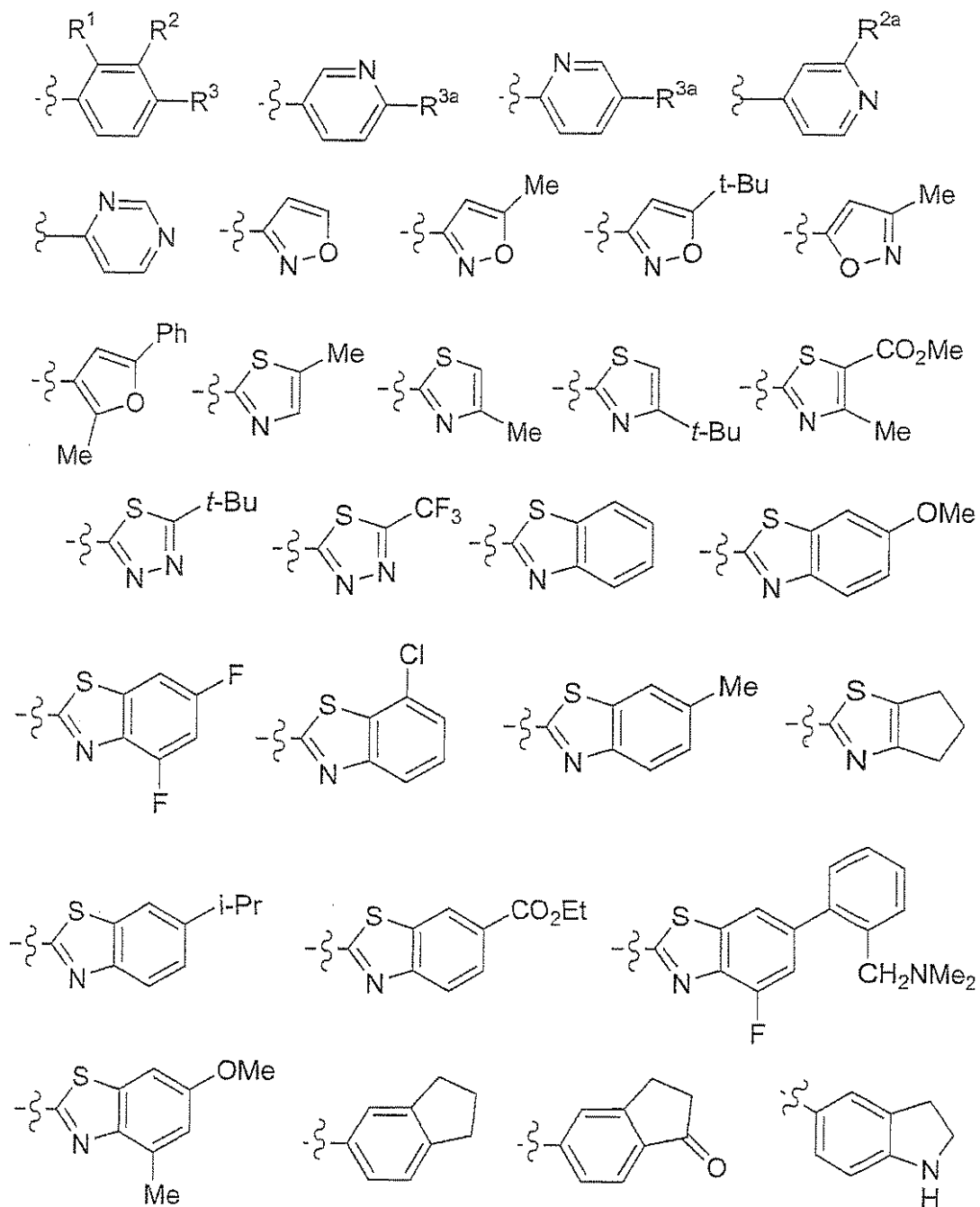
の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0047】

第32の実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

環Aが、

【化 5 1】

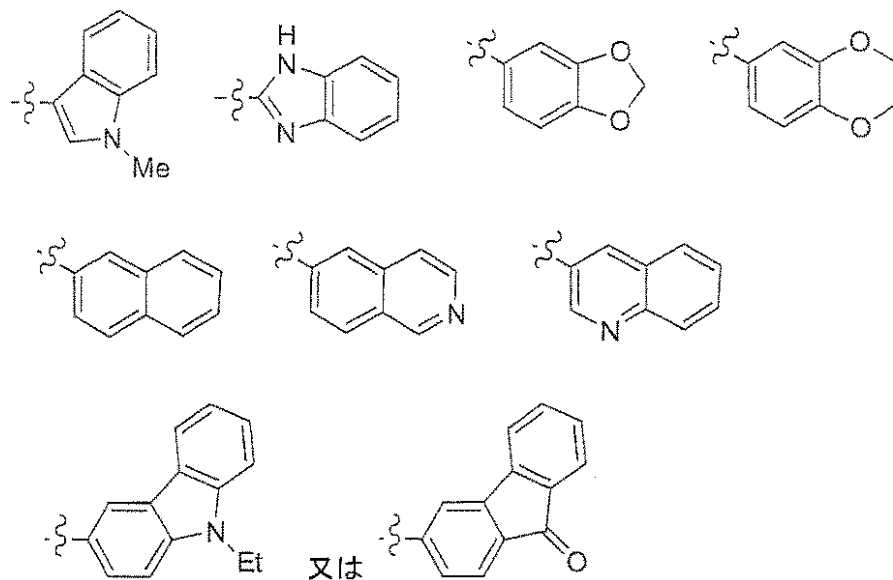


10

20

30

【化 5 2】



10

であり、

R^1 が、HまたはFであり、

20

R^2 が、H、F、Cl、Br、Me、t-Bu、OMe、OBu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2O(i-Pr)$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、 $-OCH(Me)CH_2O(t-Bu)$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $2-CH_2N(Me)_2-Ph$ 、シクロペノキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、2-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、4-NHCOMe-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、(1H-ピロール-1-イル)エトキシ、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-2-イル)エトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、または $-OCH(Et)(ピリジン-4-イル)$ であり、

30

R^{2a} が、F、Cl、Br、Me、またはt-Buであり、

R^3 が、H、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、ペントキシ、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、 $-OCH(Me)CH_2O-t-Bu$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_3NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_4NMe_2$ 、 $-OCH(Et)CH_2OMe$ 、CN、NH₂、NMe₂、 $-CH_2NMe_2$ 、NEt₂、 $-NHPh$ 、 $-N(Me)Ph$ 、 $-NH(4-OMe-Ph)$ 、 $-NH(2-CF_3-Ph)$ 、 $-CH(Me)NHCH(Me)Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(フラン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(チエン-2-イルメチル)$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)O(i-Pr)$ 、 $-CH(Me)O(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(1-Bn-ピロリジン-3-イルメチル)$ 、 $-C(Me)_2OH$ 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-COMe$ 、 CO_2Et 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_5CO_2Et$ 、 $-O(CH_2)_8CO_2Me$ 、 $-O(CH_2)_2C(Me)_2OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OCOMe$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、Ph、2-CH₂OH-Ph、2-CH₂N(Me)₂-Ph、3-CH₂N(Me)₂-Ph、4-CH₂N(Me)₂-Ph、2-((3-OH-ピロリジン-1-イル)メチル)-Ph、フェノキシ、Bn、ベンゾキシ、4-Cl-ベンゾキシ、2-OMe-ベンゾキシ、3-OMe-ベンゾキシ、4-OMe-ベンゾキシ、3-CN-ベンゾキシ、4-CN-ベンゾキシ、3-NMe₂-ベンゾキシ、4-CO₂Me-ベンゾキシ、3-CF₃-ベンゾキシ、3-OCF₃-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、4-Ph-ベンゾキ

40

50

シ、2,4-ジF-ベンゾキシ、(2-ナフチル)メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、4-Me-シクロヘキソキシ、4-CO₂Et-シクロヘキソキシ、1-Bn-ピロリジン-3-オキシ、(1-Bn-ピロリジン-3-イル)メトキシ、(フラン-2-イル)メトキシ、(フラン-3-イル)メトキシ、(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ、(チエン-3-イル)メトキシ、チアゾール-2-イル、1H-ピラゾール-1-イル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、4-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾール-1-イル、5-CO₂Et-3-Me-1H-ピラゾール-1-イル、(2-Bu-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、(1-Ph-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ、2-(1H-ピロール-1-イル)-エトキシ、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-メトキシ、1-Bn-ピペリジン-3-オキシ、1-Bn-ピペリジン-4-オキシ、(1-(i-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-イソペンチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂(t-Bu)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-CO₂Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-Bn-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-フェネチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-(4-フェニルブチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-シクロヘキシルメチル-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-2-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((ピリジン-4-イル)メチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ、(1-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ、N-モルホリニル、(ピリジン-2-イル)メトキシ、(ピリジン-3-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)メトキシ、(ピリジン-4-イル)エトキシ、(4-Bn-モルホリン-2-イル)メトキシ、1-CH₂OH-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、シクロヘキシル、1-CO₂Me-シクロヘキシル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、または-OP(O)(OEt)₂であり、

10

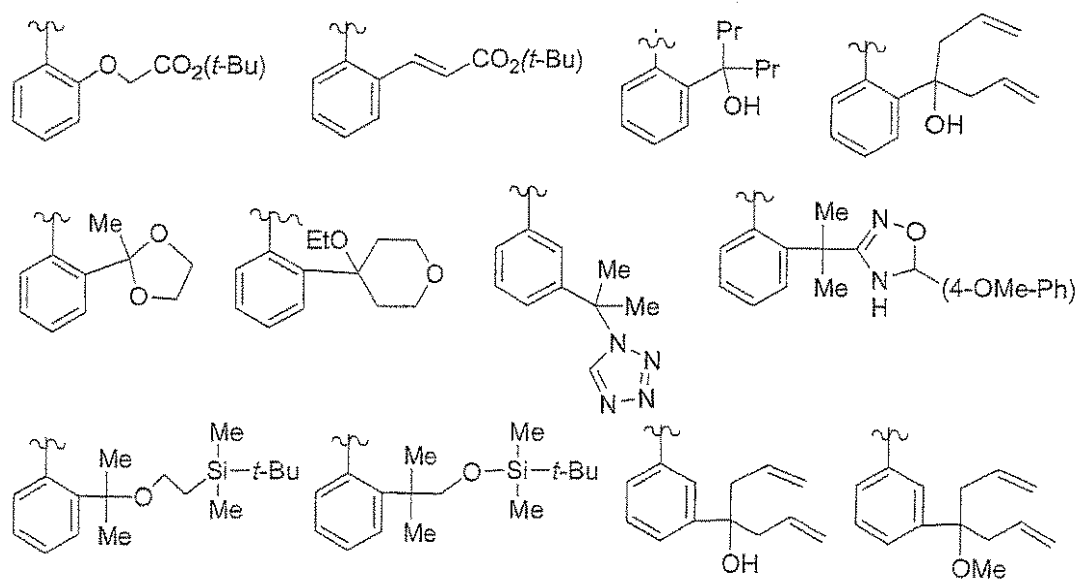
20

R^{3a}が、Me、Cl、CF₃、-NHPh、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシであり、

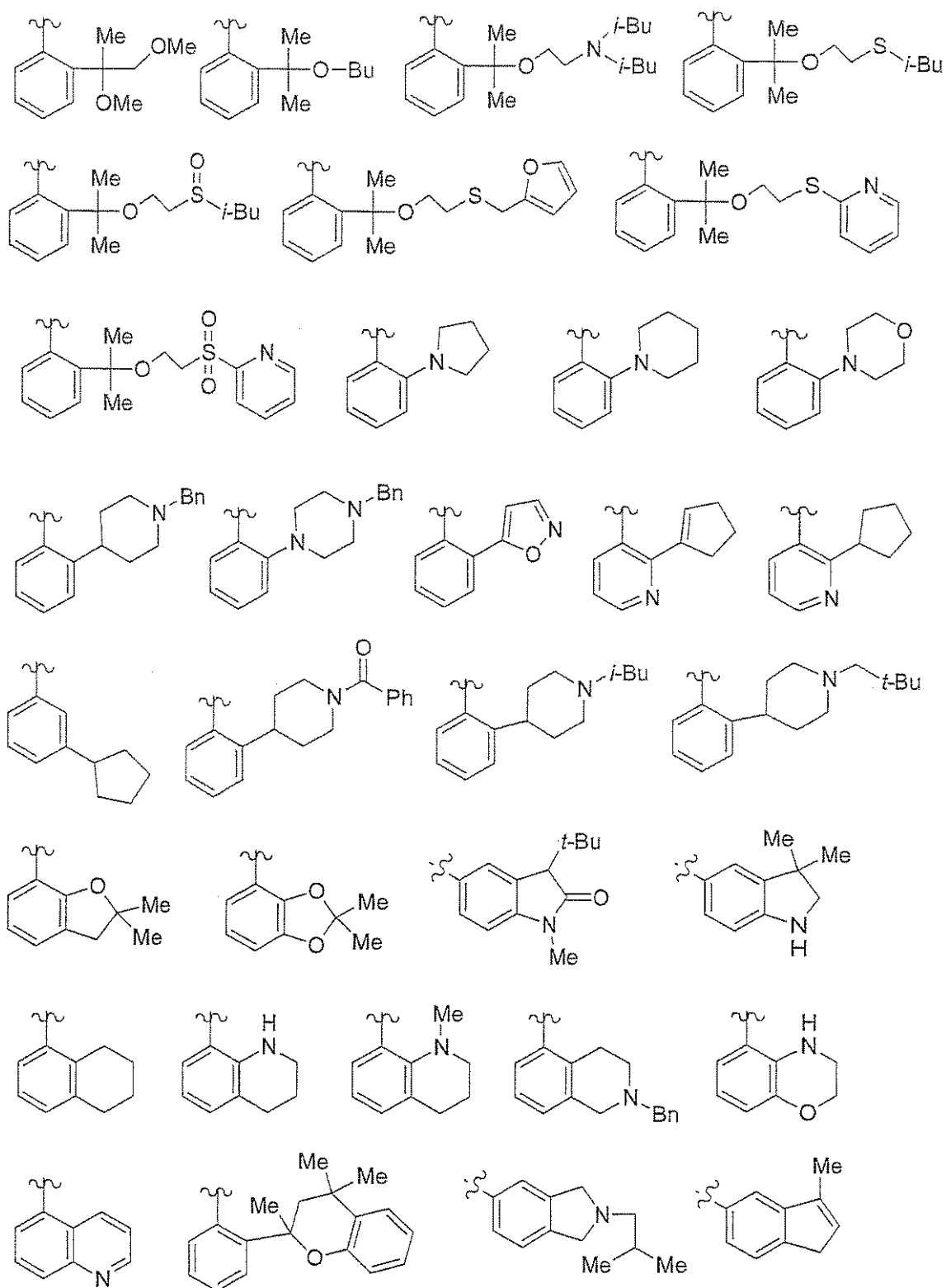
R⁶が、2-Me-Ph、3-Me-Ph、2-Et-Ph、3-Et-Ph、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-i-Bu-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-ビニル-Ph、2-イソプロペニル-Ph、3-イソプロペニル-Ph、3-Br-Ph、2-I-Ph、2-SMe-Ph、2-S(i-Pr)-Ph、2-C(Me)₂CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2-Bn-Ph、2-SiMe₃-Ph、3-SiMe₃-Ph、2-C(Me)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂OEt-Ph、2-C(Me)₂OPr-Ph、2-CH(Me)O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Me)₂O(CH₂)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OH-Ph、2-C(Et)₂OMe-Ph、2-C(Et)₂OEt-Ph、2-C(Et)₂OPr-Ph、3-COPh-Ph、2-CO₂Et-Ph、3-CO₂Et-Ph、2-NH(i-Bu)-Ph、2-シクロプロピル-Ph、2-シクロペンチル-Ph、2,3-ジメトキシ-Ph、2,3-ジCl-Ph、2,6-diMe-Ph、2-Me-5-F-Ph、2-i-Pr-5-Me-Ph、2-t-Bu-4-Me-Ph、2-t-Bu-5-Me-Ph、2-t-Bu-6-CN-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、2-COMe-3-F-Ph、2-CO₂Me-3-F-Ph、2-CF₃-Bn、1-ナフチル、

30

【化 5 3】



【化 5 4】



,



【 0 0 4 8 】

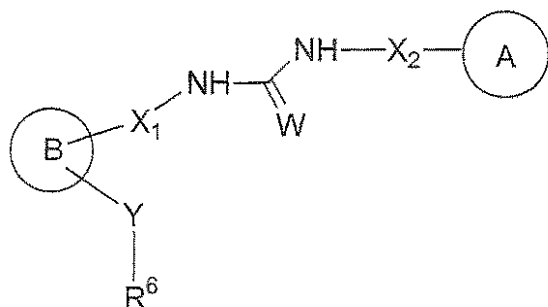
もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の実施例から選択される化合物、または 50

その立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を提供する。

【0049】

もう一つの実施態様として、本発明は、なかなずく、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(II)：

【化56】



(II)

10

[式中、

環Aは、0～5個の R^1 で置換された C_{3-13} 炭素環、または炭素原子ならびにO、N、 NR^{11} 、および $S(O)_p$ から選択される1～5個の環ヘテロ原子を含む4～14員複素環（この複素環は0～5個の R^1 で置換される）であり、

20

環Bは、0～4個の R^7 で置換されたフェニル、0～5個の R^7 で置換されたナフチル、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、 $S(O)_p$ 、および0から選択される1～4個の環ヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール（このヘテロアリールは0～5個の R^7 で置換される）であり、

Wは、OまたはSであり、

X_1 および X_2 は、各出現位置ごとに独立して、 $-(CR^{16}R^{17})_s-$ 、または $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)(CR^{16}R^{17})_r-$ であり、

Yは、O、S、 NR^{15} 、 $-OCR^{18}R^{19}-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CONH-$ であり、

R^1 は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14}(CR^fR^f)_tN^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)OR^h$ 、 $-NR^{14}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{14}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-(CH_2)_r-CR^{13}(=NOR^c)$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2R^d$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0～5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～5個の R^b で置換される）であるか、

30

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^1 が、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～3個の追加ヘテロ原子、ならびに0～2個のカルボニル基を含む5～10員炭素環または複素環（この炭素環または複素環は0～4個の R^b で置換される）を形成し、

40

R^6 は、0～5個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_n-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～5個の R^{6a} で置換される）であり、

R^{6a} は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-Si(C_1-C_4\text{アルキル})_3$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、

50

、 C_1 - C_4 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1 - C_4 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1 - C_4 アルキル- $C(O)NH-$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~3個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r$ -5~10員複素環（この複素環は0~3個の R^e で置換される）であるか、

あるいは、2個の R^{6a} 基が隣り合った原子に結合している場合に、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される）を形成し、

R^7 は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{7b} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r$ -5~10員複素環（この複素環は0~3個の R^b で置換される）であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^7 が、炭素原子ならびにO、N、 NR^{7b} 、および $S(O)_p$ から選択される0~3個の環ヘテロ原子を含む5~7員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0~3個の R^{7c} で置換される）を形成し、

R^{7b} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0~3個の R^b で置換されたフェニル、または0~3個の R^b で置換されたベンジルであり、

R^{7c} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0~3個の R^b で置換されたフェニル、または0~3個の R^b で置換されたベンジルであり、

R^{11} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルコキシ、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)_n$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)O(CH_2)_n$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(CH_2)_{2-4}(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)NH(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)NH(CH_2)_n$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-8}$ アルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r$ -5~10員複素環であって、この場合、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は、0~2個の R^b で置換され、前記ヘテロアリールおよび複素環は0~2個の R^b で置換されると共に、炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

R^{12} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)(CH_2)_n$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)OCH_2(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)OCH_2$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nC(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)O(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)O$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nC(O)NH$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_tOC(O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-(CH_2)_tOC(O)NH(C_{6-10}$ アリール)、 $-(CH_2)_tOC(O)NH$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C$

10

20

30

40

50

$H_2)_n(C_{6-10}$ アリール)、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ (5~10員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$ アリール)、または $-(CH_2)_n$ -5~10員ヘテロアリールであって、この場合、前記アルキル、およびアリールは、0~2個の R^g で置換され、前記ヘテロアリールは0~2個の R^g で置換されると共に、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

R^{13} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか、

あるいは、 R^{12} および R^{13} は、それらが同じ窒素に結合している場合に、一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~2個の追加ヘテロ原子を含む5~10員複素環式環を形成し、

R^{14} は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個の R^{14a} で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^{14a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0~2個の R^{14a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0~3個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~3個の R^g で置換される)であり、

R^{14a} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^f 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、または $-S(O)_pR^f$ であり、

R^{15} は、H、0~2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル $-C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル $-C(O)-$ 、ベンジル $-C(O)-$ 、ベンジル $-S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル $-NHC(O)-$ 、ベンジル $-NHC(O)-$ 、 $(フェニル)(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(ベンジル)(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $-S(O)_2-$ 、フェニル $-S(O)_2-$ 、0~3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~3個の R^b で置換される)であるか、

あるいは、 R^{15} は、 R^6 上の R^{6a} 基と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~4個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む5~10員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される)を形成し、

R^{16} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-(CH_2)_r-OR^c$ 、 SR^c 、 $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r-CO_2R^c$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0~3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ -5~10員複素環(この複素環は0~3個の R^b で置換される)であり、

R^{17} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか、

あるいは、同じ炭素原子上の R^{16} および R^{17} が、一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む3~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される)を形成するか、

あるいは、隣り合った原子上にある2個の R^{16} 基が、一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む3~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される)を形成し、

R^{18} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、または C_{1-6} アルキルであり、

R^{19} は、各出現位置ごとに独立して、H、OH、 $-C(O)OR^f$ 、または C_{1-6} アルキルであり、

R^a は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0~3

10

20

30

40

50

個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~3個の R^e で置換される)であり、

R^b は、各出現位置ごとに独立して、H、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルキル $-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル $-O-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル $-C(O)NH-$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~3個の R^e で置換される)であり、

10

R^c は、各出現位置ごとに独立して、H、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、0~2個の R^e で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^e で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^e で置換された C_{2-8} アルキニル、0~2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0~2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~2個の R^e で置換される)であり、

R^d は、各出現位置ごとに独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、0~2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~2個の R^e で置換される)であり、

20

R^e は、各出現位置ごとに独立して、H、 $=O$ 、 $-(CH_2)_r-OR^f$ 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-OR^h$ 、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、0~2個の R^g で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^g で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^g で置換された C_{2-8} アルキニル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~2個の R^g で置換される)であり、

30

R^f は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり、

R^g は、各出現位置ごとに独立して、H、 $=O$ 、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

R^h は、各出現位置ごとに独立して、0~2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~2個の R^g で置換される)であり、

40

R^i は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~2個の R^g で置換される)であり、

nは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、

rは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

sは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、4、5、および6から選択され、そして

tは、各出現位置ごとに、1、2、3、および4から選択される]

50

の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0050】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、

Xが $-(CR^{16}R^{17})_s-$ であり、そして

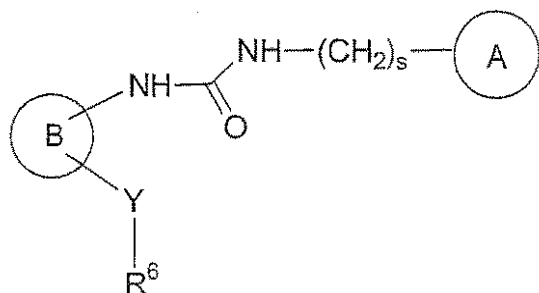
sが、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択される、

式(II)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0051】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(IIa)：

【化57】



(IIa)

[式中、

環Aは、0～5個の R^1 で置換されたフェニル、0～5個の R^1 で置換されたナフチル、または炭素原子ならびにO、N、 NR^{11} 、および $S(O)_p$ から選択される1～4個の環ヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール（このヘテロアリールは0～5個の R^1 で置換される）であり、

環Bは、0～4個の R^7 で置換されたフェニル、0～5個の R^7 で置換されたナフチル、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、 $S(O)_p$ 、およびOから選択される1～4個の環ヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール（このヘテロアリールは0～5個の R^7 で置換される）であり、

Yは、 NR^{15} 、O、またはSであり、

R^1 は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2$ 、 H 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $SiMe_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-CO_2R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{14}(CR^fR^f)_tN^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OC(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}C(O)OR^h$ 、 $-NR^{14}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{14}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-(CH_2)_r-CR^{13}(=NOR^c)$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^{14}S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2R^d$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-OP(O)(OEt)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OP(O)(OEt)_2$ 、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニル、0～2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0～5個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-13}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～5個の R^b で置換される）であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^1 は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～3個の追加ヘテロ原子、ならびに0～2個のカルボニル基を含む5～10員炭素環または複素環（この炭素環または複素環は0～4個の R^b で置換される）を形成し、

R^6 は、0～5個の R^{6a} で置換された $-(CR^fR^f)_n-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_n-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～5個の R^{6a} で置換される）であり、

10

20

30

40

50

R^{6a} は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-(CR^iR^i)_r-OR^c$ 、 SR^c 、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2H$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-Si(C_1-C_4アルキル)_3$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)NH-$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~3個の R^e で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N 、 NR^{11} 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~3個の R^e で置換される)であるか、

あるいは、隣り合った原子に結合した2個の R^{6a} 基は、それらが結合している原子と共に全体として、炭素原子ならびに N 、 NR^{11} 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される0~2個のヘテロ原子、0~1個のカルボニルならびに0~3個の環二重結合を含む5~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個の R^b で置換される)を形成し、

R^7 は、各出現位置ごとに独立して、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0~3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N 、 NR^{7b} 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環(この複素環は0~3個の R^b で置換される)であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^7 は、炭素原子ならびに O 、 N 、 NR^{7b} 、および $S(O)_p$ から選択される0~3個の環ヘテロ原子を含む5~7員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~3個の R^{7c} で置換される)を形成し、

R^{7b} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $(C_{1-4}アルキル)C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}アルキル)NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}アルキル)_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}アルキル)-S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0~3個の R^b で置換されたフェニル、または0~3個の R^b で置換されたベンジルであり、

R^{7c} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0~3個の R^b で置換されたフェニル、または0~3個の R^b で置換されたベンジルであり、

R^{11} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 C_{1-4} アルコキシ、0~2個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、 $-C(O)(CH_2)_n(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(C_{1-8}アルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)O(CH_2)_2-4(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員複素環であって、この場合、前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、アリール、および炭素環は、0~2個の R^b で置換され、前記ヘテロアリールおよび複素環は0~2個の R^b で置換されると共に、炭素原子ならびに N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

R^{12} は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(O)(CH_2)_n$ フェニル、 $-C(O)(CH_2)_n$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-C(O)OCH_2$ フェニル、 $-(CH_2)_nC(O)OCH_2$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nOC(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)$ フェニル、 $-(CH_2)_nOC(O)$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nC(O)O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_nC(O)O$ フェニル、 $-(CH_2)_nC(O)O$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_nC(O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NH$ フェニル、 $-(CH_2)_nC(O)NH$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_tOC(O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_tOC(O)NH$ フェニル、 $-(CH_2)_tOC(O)NH$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-S(O)_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ フェニル、 $-S(O)_2(CH_2)_n$ (5~6員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_n$ -フェニル、または $-(CH_2)_n-5\sim 6$ 員ヘテロアリールであって、この場合、前記アルキル、およびアリールは、0~2個の R^g で置換され、前記ヘテロアリールは0~2個の R^g

で置換されると共に、炭素原子ならびにN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、

R¹³は、各出現位置ごとに独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニルであるか、

あるいは、R¹²およびR¹³は、それらが同じ窒素に結合している場合に、一体となって、炭素原子ならびにN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選択される1~2個の追加ヘテロ原子を含む5~10員複素環式環を形成し、

R¹⁴は、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個のR^{14a}で置換されたC₁₋₆アルキル、0~2個のR^{14a}で置換されたC₂₋₆アルケニル、0~2個のR^{14a}で置換されたC₂₋₆アルキニル、0~3個のR⁹で置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR⁹で置換される)であり、

R^{14a}は、各出現位置ごとに独立して、H、C₁₋₄アルキル、OR^f、Cl、F、Br、I、=O、CF₃、CN、NO₂、-C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR¹²R¹³、または-S(O)_pR^fであり、

R¹⁵は、H、0~2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、(C₁₋₆アルキル)C(O)-、(C₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₃アルキル-C(O)-、(C₃₋₆シクロアルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₆アルキル)NHC(O)-、(C₁₋₆アルキル)₂NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(フェニル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(ベンジル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(C₁₋₆アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、0~3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR^bで置換される)であるか、

あるいは、R¹⁵は、R⁶上のR^{6a}基と共に全体として、炭素原子ならびにN、NR¹¹、O、およびS(O)_pから選択される0~4個のヘテロ原子、0~1個のカルボニル、ならびに0~3個の二重結合を含む5~10員炭素環式環または複素環式環(この炭素環式環または複素環式環は0~2個のR^bで置換される)を形成し、

R^aは、各出現位置ごとに独立して、=O、F、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、-NR¹²R¹³、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR¹²R¹³、-NR¹⁴C(O)R^d、-S(O)_pNR¹²R¹³、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、0~3個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、NR^f、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR^eで置換される)であり、

R^bは、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、-(CH₂)_r-OR^c、SR^c、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、-NR¹²R¹³、-C(O)R^c、-(CH₂)_r-C(O)OR^c、-(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³、-NR¹⁴C(O)R^d、-S(O)_pNR¹²R¹³、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄ハロアルキルオキシ-、C₁-C₄アルキルオキシ-、C₁-C₄アルキルチオ-、C₁-C₄アルキル-C(O)-、C₁-C₄アルキル-O-C(O)-、C₁-C₄アルキル-C(O)NH-、0~2個のR^aで置換されたC₁₋₈アルキル、0~2個のR^aで置換されたC₂₋₈アルケニル、0~2個のR^aで置換されたC₂₋₈アルキニル、0~3個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、NR^f、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員複素環(この複素環は0~3個のR^eで置換される)であり、

R^cは、各出現位置ごとに独立して、H、0~2個のR^eで置換されたC₁₋₈アルキル、0~2個のR^eで置換されたC₂₋₈アルケニル、0~2個のR^eで置換されたC₂₋₈アルキニル、0~2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₈シクロアルキル、0~2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₆₋₁₀アリール、または炭素原子ならびにN、NR^f、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR^eで置換される)であり、

R^dは、各出現位置ごとに独立して、CF₃、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキル、0~2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、NR^f、O、およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員複素環(この複素環は0~2個のR^eで置換される)であり、

R^e は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_r-OR^f$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-OR^h$ 、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、0~2個の R^g で置換された C_{1-8} アルキル、0~2個の R^g で置換された C_{2-8} アルケニル、0~2個の R^g で置換された C_{2-8} アルキニル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびに N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個の R^g で置換される）であり、

R^f は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり 10

R^g は、各出現位置ごとに独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

R^h は、各出現位置ごとに独立して、0~2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびに N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個の R^g で置換される）であり、

R^i は、各出現位置ごとに独立して、 H 、0~2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0~2個の R^g で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル、または炭素原子ならびに N 、 NR^f 、 O 、および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0~2個の R^g で置換される）であり、 20

n は、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

p は、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、

r は、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

s は、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択される]

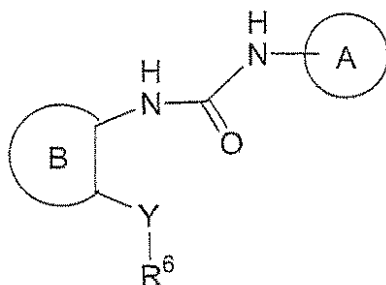
の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0052】

30

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、式(IIb)：

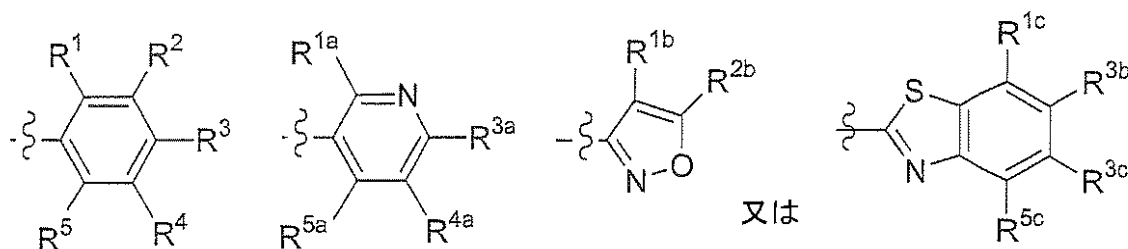
【化58】



40

[式中、
環Aは、

【化 5 9】



であり、

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、または R^{5c} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキルであり、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～3個の R^b で置換される）であるか、

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、 R^3+R^4 、 R^4+R^5 、 $R^{4a}+R^{5a}$ 、 $R^{1b}+R^{2b}$ 、 $R^{1c}+R^{3b}$ 、 $R^{3b}+R^{3c}$ 、または $R^{3c}+R^{5c}$ は、それらが結合している炭素原子と共に一体となって、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～3個のヘテロ原子、0～1個のカルボニル基、ならびに0～2個の追加二重結合を含む5-10員炭素環式環または複素環式環（この炭素環式環または複素環式環は0～2個の R^b で置換される）を形成し、

環Bは、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、およびOから選択される1～2個の環ヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリール（このヘテロアリールは0～3個の R^7 で置換される）であり、

R^6 は、0～3個の R^{6a} で置換されたフェニル、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、0～3個の R^{6a} で置換された5～10員複素環であり、

R^{6a} は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{Si}(\text{Me})_3$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルチオ-、 C_1-C_4 アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、0～1個の R^a で置換された C_{1-8} アルキル、0～1個の R^a で置換された C_{2-8} アルケニル、0～1個の R^a で置換された C_{2-8} アルキニル、0～2個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～2個の R^b で置換される）であり、

R^7 は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員複素環であるか、

あるいは、隣り合った2個の炭素原子上にある2個の R^7 は、一体となって、炭素原子ならびにO、N、 NR^{11} 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～3個の環ヘテロ原子を含む5～7員炭素環式環または複素環式環を形成すると共に、前記炭素環式環または複素環式環は0～2個の R^7 で置換され、

R^{7b} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C}(\text{O})-$ 、フェニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、ベンジル- $\text{C}(\text{O})-$ 、またはベンジルであり、

10

20

30

40

50

R^{7c} は、各出現位置ごとに独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0～2個の R^b で置換されたフェニル、または0～2個の R^b で置換されたベンジルであり、

R^{11} は、各出現位置ごとに独立して、H、0～1個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル- $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～2個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-7}$ シクロアルキル、0～2個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim6$ 員複素環（この複素環は0～2個の R^b で置換される）であり、

R^{12} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n$ -フェニル、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $NHC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、 $(5\sim10$ 員ヘテロアリール)- $NHC(O)-$ 、 $(5\sim10$ 員ヘテロアリール)- $C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、 $(5\sim10$ 員ヘテロアリール)- $S(O)_2-$ 、またはベンジル- $S(O)_2-$ であって、この場合、前記フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、0～2個の R^g で置換され、

R^{13} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、またはベンジルであるか、

あるいは、 R^{12} および R^{13} は、それらが同じ窒素に結合している場合に、その窒素原子と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～2個の追加ヘテロ原子を含む5～6員複素環式環を形成し、

R^{14} は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、またはベンジルであり、

Yは、 NR^{15} 、O、またはSであり、

R^{15} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル- $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、 $(フェニル)(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(ベンジル)(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim10$ 員複素環（この複素環は0～3個の R^b で置換される）であるか、

あるいは、 R^{15} は、 R^6 上の R^{6a} 基と共に全体として、炭素原子ならびにN、 NR^{11} 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～4個のヘテロ原子、0～1個のカルボニル、ならびに0～3個の二重結合を含む5～10員炭素環式環または複素環式環（この複素環は0～2個の R^b で置換される）を形成し、

R^a は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり、

R^b は、各出現位置ごとに独立して、H、=O、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、O、 CF_3 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルチオ-、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)NH-$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim10$ 員複素環（この複素環は0～3個の R^e で置換される）であり、

10

20

30

40

50

R^c は、各出現位置ごとに独立して、H、0～2個の R^e で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～2個の R^e で置換される）であり、

R^d は、各出現位置ごとに独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～2個の R^e で置換される）であり、

R^e は、各出現位置ごとに独立して、H、 $=O$ 、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^{14}C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^{14}SO_2CF_3$ 、 $-NR^{14}SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、0～2個の R^g で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^g で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^g で置換された C_{2-6} アルキニル、0～2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-8}$ シクロアルキル、0～2個の R^g で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、 NR^f 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員複素環（この複素環は0～2個の R^g で置換される）であり、

R^f は、各出現位置ごとに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり、

R^g は、各出現位置ごとに独立して、H、 $=O$ 、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^fR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-SO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2NR^fR^f$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

nは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択され、

pは、各出現位置ごとに、0、1、および2から選択され、そして

rは、各出現位置ごとに、0、1、2、3、および4から選択される]

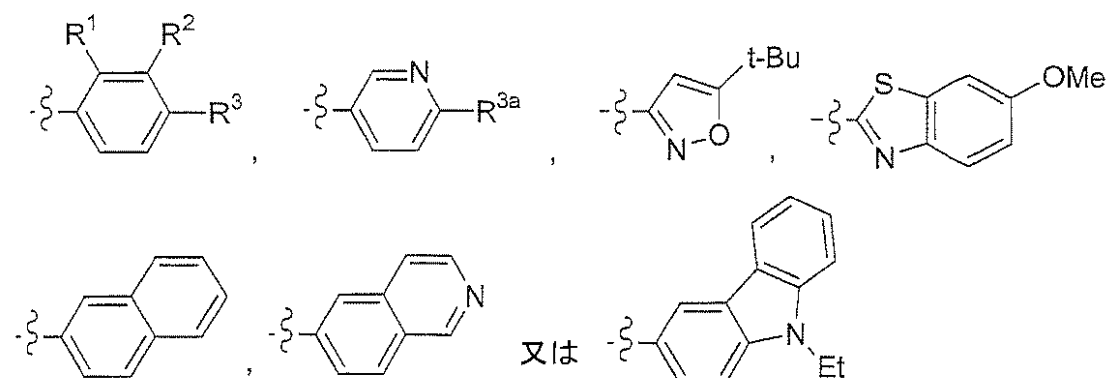
の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【0053】

もう一つの実施態様として、本発明は、

環Aが、

【化60】



であり、

R^1 が、HまたはFであり、

R^2 が、H、F、Cl、または CF_3 であり、

R^3 が、H、F、Cl、Me、Et、Pr、Bu、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、 $-OCH(Me)CH_2O$ -t-Bu、 CF_3 、 OCF_3 、 NMe_2 、 NEt_2 、 $-NHPh$ 、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、シクロヘキシル、Ph、2-N(Me) $_2$ CH $_2$ -Ph、フェノキシ、Bn、3-OMe-ベンゾキシ、4- OCF_3 -ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、シクロヘ

10

20

30

40

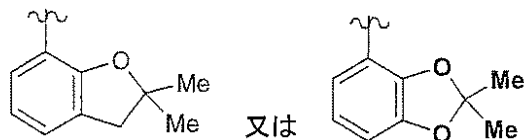
50

キシリエトキシ、シクロペントキシ、3-Me-シクロペントキシ、N-モルホリニル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾリル、1-Bn-ピペラジン-4-イル、1-ピペリジニル、1-Bn-ピペリジン-4-イル-メトキシ、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、または1-CO₂Me-シクロヘキシルであり、

R^{3a}が、CF₃、-NHPh、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシであり、

R⁶が、2-Pr-Ph、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、3-Et-Ph、2-t-Bu-Ph、3-t-Bu-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2-SiMe₃-Ph、2-シクロペンチル-Ph、

【化 6 1】

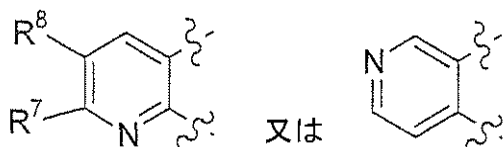


10

であり、

環Bが、

【化 6 2】



20

であり、

R⁷が、H、Me、Cl、Br、CN、OMe、SMe、またはNHMeであり、

R⁸が、H、Me、Cl、またはCNであり、そして

Yが、O、S、またはNHである、

式(1a)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを包含する。

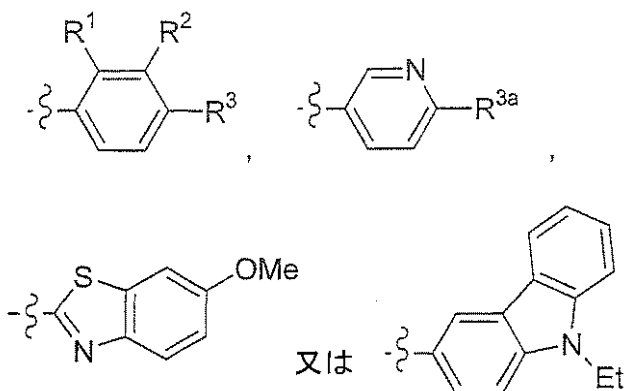
【0054】

もう一つの実施態様として、本発明は、

30

環Aが、

【化 6 3】



40

であり、

R¹が、HまたはFであり、

R²が、H、またはFであり、

R³が、H、F、Cl、Me、t-Bu、OMe、OEt、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、-OCH(Me)CH₂O-t-Bu、OCF₃、NMe₂、NEt₂、-CH₂CO₂Me、-C(Me)₂CO₂Me、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、シクロヘキシル、Ph、2-N(Me)₂CH₂-Ph、フェノキシ、Bn、3-OMe-ベンゾキシ、4-OCF₃-ベンゾキシ、2,4-ジF-ベンゾキシ、シクロヘキシリエトキシ、シクロペ

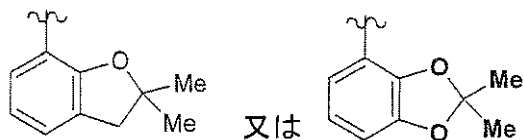
50

ントキシ、3-Me-シクロペントキシ、N-モルホリニル、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾリル、N-Bn-ピペラジン-4-イル、N-ピペリジニル、N-Bn-ピペリジン-4-イル-メトキシ、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、または1-CO₂Me-シクロヘキシルであり、

R^{3a}が、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシであり、

R⁶が、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、2-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、2-SiMe₃-Ph、2-シクロペンチル-Ph、

【化64】

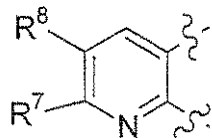


10

であり、

環Bが

【化65】



20

であり、

R⁷が、H、Cl、CN、OMe、またはNHMeであり、

R⁸が、H、Me、Cl、またはCNであり、そして

Yが、OまたはNHである、

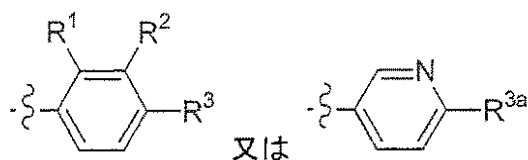
式(1a)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを包含する。

【0055】

もう一つの実施態様として、本発明は、

環Aが、

【化66】



であり、

R¹が、HまたはFであり、

R²が、H、またはFであり

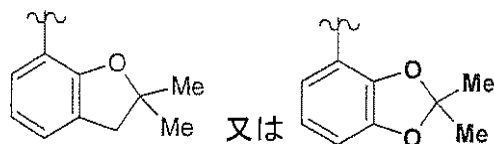
R³が、Cl、Me、t-Bu、OPr、O-i-Pr、OBu、O-t-Bu、OCF₃、イソペントキシ、ネオヘキソキシ、3-Me-シクロペントキシ、シクロヘキシルエトキシ、NMe₂、Ph、2-N(Me)₂CH₂-Ph、2,4-ジF-ベンゾキシ、-OCH(Me)CH₂O-t-Bu、-OCH₂C(Me)₂CH₂NMe₂、3-CO₂Et-5-Me-1H-ピラゾリル、N-Bn-ピペラジン-4-イル、N-ピペリジニル、N-Bn-ピペリジン-4-イル-メトキシ、1-CO₂Me-シクロプロピル、1-CH₂OMe-シクロプロピル、1-CO₂Me-シクロブチル、1-CO₂Me-シクロペンチル、または1-CO₂Me-シクロヘキシルであり、

R^{3a}が、-NH(2-CF₃-Ph)、-NH(2-t-Bu-Ph)、2-t-Bu-フェノキシ、または2-CF₃-フェノキシであり、

R⁶が、2-i-Pr-Ph、3-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、2-SiMe₃-Ph、2-シクロペンチル-Ph、

50

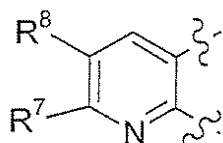
【化 6 7】



であり、

環Bが、

【化 6 8】



10

であり、

R^7 が、H、Cl、またはCNであり、

R^8 が、H、Me、Cl、またはCNであり、そして

Yが、Oである、

式(1a)の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを包含する。

20

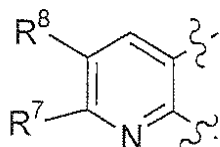
【0056】

もう一つの実施態様として、本発明は、YがOである化合物を包含する。

【0057】

もう一つの実施態様として、本発明は、環Bが

【化 6 9】



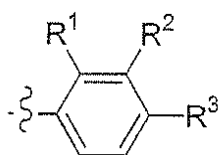
30

である化合物を包含する。

【0058】

もう一つの実施態様として、本発明は、環Aが

【化 7 0】



である化合物を包含する。

40

【0059】

もう一つの実施態様として、本発明は、医薬的に許容できる担体と、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型の治療有効量とを含む、医薬組成物を提供する。

【0060】

もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、または医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を製造するための新規方法を提供する。

【0061】

もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、また

50

は医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を製造するための新規中間体を提供する。

【0062】

もう一つの実施態様として、本発明は、カリウムチャンネル開口薬、カルシウムチャンネル遮断薬、ナトリウム水素交換体阻害剤、抗不整脈剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノゲンアンタゴニスト、利尿剤、抗高血圧剤、ATPアーゼ阻害剤、鉍質コルチコイドレセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管新生調整剤、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモンレセプター調整剤、経口避妊薬、抗肥満剤、抗うつ薬、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流疾患剤、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進剤、甲状腺ミメティック、抗感染剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、コレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル療法、ならびに虚血プレコンディショニングおよび/または心筋スタニングを模倣する薬剤、またはそれらの組み合わせから選択される追加治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

10

【0063】

もう一つの実施態様として、本発明は、抗不整脈剤、抗高血圧剤、抗凝固剤、抗血小板剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解剤、カルシウムチャンネル遮断薬、コレステロール/脂質低下剤、またはそれらの組み合わせから選択される追加治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0064】

20

もう一つの実施態様として、本発明は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成ペンタサッカライド、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリダク、インドメタシン、メフェナメート、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファートヒルジン、組織プラスミノゲン活性化因子、改変組織プラスミノゲン活性化因子、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼ、またはそれらの組み合わせから選択される追加治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0065】

もう一つの実施態様として、本発明は、追加治療剤が、ACE阻害剤、AT-1レセプターアンタゴニスト、ETレセプターアンタゴニスト、二重ET/AIIレセプターアンタゴニスト、およびバソペプチダーゼ阻害剤から選択される抗高血圧剤、IKur阻害剤から選択される抗不整脈剤、もしくはトロンビン阻害剤、他の第X因子Ia阻害剤、他のカリクレイン阻害剤、第VIIa因子阻害剤および第Xa因子阻害剤から選択される抗凝固剤ならびにGPIIb/IIIa遮断薬、他のP2Y₁アンタゴニスト、P2Y₁₂アンタゴニスト、トロンボキサンレセプターアンタゴニスト、およびアスピリンから選択される抗血小板剤から選択される抗血栓剤、またはそれらの組み合わせである医薬組成物を提供する。

30

【0066】

好ましい実施態様として、本発明は、追加治療剤が抗血小板剤またはその組み合わせである医薬組成物を提供する。

40

【0067】

好ましい実施態様として、本発明は、追加治療剤が抗血小板剤クロピドグレルである医薬組成物を提供する。

【0068】

もう一つの実施態様として、本発明は、血小板反応性を調整するための方法であって、そのような処置を必要とする患者に、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0069】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって

50

、そのような処置を必要とする患者に、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、またはプロドラッグ型の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0070】

もう一つの実施態様では、血栓塞栓性障害が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、動脈脳血管血栓塞栓性障害、静脈脳血管血栓塞栓性障害、および心腔における血栓塞栓性障害からなる群より選択される。

【0071】

もう一つの実施態様では、血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠症候群、初回心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化、末梢閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、および(a)人工弁または他の移植片、(b)留置カテーテル、(c)ステント、(d)心肺バイパス、(e)血液透析、または(f)血栓形成を促進する人工面に血液が曝露される他の措置に起因する血栓症からなる群より選択される。

10

【0072】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害の処置を必要とする患者を処置する新規方法であって、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ型を血栓塞栓性障害を処置するのに有効な量で投与することを含む方法を提供する。

20

【0073】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、治療有効量の第1治療剤および追加治療剤を投与することを含み、第1治療剤が本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩であり、追加治療剤がカリウムチャンネル開口薬、カルシウムチャンネル遮断薬、ナトリウム水素交換体阻害剤、抗不整脈剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノゲンアンタゴニスト、利尿剤、抗高血圧剤、ATPアーゼ阻害剤、鉍質コルチコイドレセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管新生調整剤、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモンレセプター調整剤、経口避妊薬、抗肥満剤、抗うつ薬、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流疾患剤、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進剤、甲状腺ミメティック、抗感染剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、コレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル療法、ならびに虚血プレコンディショニングおよび/または心筋スタニングを模倣する薬剤、またはそれらの組み合わせから選択される方法を提供する。

30

【0074】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、治療有効量の第1治療剤および追加治療剤を投与することを含み、第1治療剤が本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩であり、追加治療剤が抗不整脈剤、抗高血圧剤、抗凝固剤、抗血小板剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解剤、カルシウムチャンネル遮断薬、コレステロール/脂質低下剤、またはそれらの組み合わせから選択される方法を提供する。

40

【0075】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成ペントサッカライド、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリダク、インドメタシン、メフェナメート、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エブチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファトヒルジン、組織プラスミノゲン活性化因子、改変組織プラスミノゲン活性化因子、アニ

50

ストレプラーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼ、それらの組み合わせから選択される方法を提供する。

【0076】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が、ACE阻害剤、AT-1レセプターアンタゴニスト、ETレセプターアンタゴニスト、二重ET/AIIレセプターアンタゴニスト、およびバソペプチダーゼ阻害剤から選択される抗高血圧剤、またはGPIIb/IIIa遮断薬、P2Y₁およびP2Y₁₂アンタゴニスト、トロンボキサンレセプターアンタゴニスト、ならびにアスピリンから選択される抗血小板剤から選択される抗血栓剤、それらの組み合わせから選択される方法を提供する。

【0077】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が抗血小板剤またはその組み合わせである方法を提供する。

【0078】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を処置するための方法であって、追加治療剤が抗血小板剤クロピドグレルおよび/またはアスピリンである方法を提供する。

【0079】

もう一つの実施態様として、本発明は、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩型を血栓塞栓性障害を処置するのに有効な量で投与することを含む新規方法を提供する。

【0080】

もう一つの実施態様として、本発明は、治療用の本発明化合物を提供する。

【0081】

もう一つの実施態様として、本発明は、血栓塞栓性障害処置用医薬品を製造するための本発明化合物の使用も提供する。

【0082】

もう一つの実施態様として、本発明は、

(a) 第1容器、

(b) 第1容器内に置かれた医薬組成物であって、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩型を含む第1治療剤を含む組成物、および

(c) 当該医薬組成物を血栓塞栓性障害の処置に使用することができることを述べる添付書類

を含む、新規製造物を提供する。

【0083】

もう一つの好ましい実施態様として、本発明は、

(d) 第2容器

をさらに含む新規製造物であって、構成要素(a)および(b)が第2容器内に置かれ、構成要素(c)が第2容器の内部または外部に置かれる製造物を提供する。

【0084】

もう一つの実施態様として、本発明は、

(a) 第1容器、

(b) 第1容器内に置かれた医薬組成物であって、本発明の化合物またはその医薬的に許容できる塩型を含む第1治療剤を含む組成物、および

(c) 当該医薬組成物を第2の治療剤と組み合わせて血栓塞栓性障害の処置に使用することができることを述べる添付書類

を含む新規製造物を提供する。

【0085】

もう一つの好ましい実施態様として、本発明は、

(d) 第2容器

をさらに含む新規製造物であって、構成要素(a)および(b)が第2容器内に置かれ、構

10

20

30

40

50

成要素(c)が第2容器の内部または外部に置かれる製造物を提供する。

【0086】

本発明は、その要旨または欠くことのできない属性から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化することができる。本発明は、ここに記載した本発明の好ましい実施態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明の実施実施態様はどれでも、他の任意の実施実施態様と併用することにより、新たなより好ましい実施実施態様を記述することができると理解される。また、好ましい実施実施態様の個々の要素はそのそれぞれが独自の好ましい実施実施態様であると理解すべきである。さらにまた、ある実施実施態様の任意の要素を、任意の実施実施態様の他のどの要素と組み合わせても、新たな実施実施態様が記述されることになる。

10

【0087】

(定義)

本明細書中に記載する化合物は、不斉中心を有し得る。非対称的に置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学的に活性な形態またはラセミ形態で単離し得る。光学的に活性な形態を製造する方法(例えば、ラセミ形態の分割または光学的に活性な出発物質からの合成)が当該分野においてよく知られる。オレフィン、C=N二重結合などの幾何異性体もまた、本明細書中に記載する化合物中に存在し得て、そして該安定な異性体の全てが本発明に企図される。本発明の化合物のシスおよびトランスの幾何異性体が記載され、そしてこのものは異性体の混合物としてまたは分離された異性体形態として単離され得る。具体的な立体化学または異性体形態が特に示されていないならば、構造の全てのキラ

20

【0088】

以下は、本明細書中で使用される用語の定義である。本明細書中の基または群について提示される最初の定義は、特に断らなければ、個別にまたは別の基の一部として、本明細書中の該基または用語に適用する。

【0089】

好ましくは、本発明の化合物の分子量は、モル当たり、約500、550、600、650、700、750、または850以下のグラムである。好ましくは、該分子量は、モル当たり、約800グラム以下である。より好ましくは、該分子量は、モル当たり、約750グラム以下である。より一層好ましくは、該分子量は、モル当たり、約700グラム以下である。

30

【0090】

本明細書中で使用する用語「置換」とは、示す原子の通常の原子価を超えず、そして該置換により安定な化合物を与えるという条件で、示す原子上のいずれか1個以上の水素が、示す基からの選択枝で置き換えられることを意味する。置換基がケト(すなわち、=O)である場合には、該原子上の2個の水素が置換されている。環式(例えば、炭素環またはヘテロ環)がカルボニル基または二重結合で置換されている場合には、該カルボニル基の炭素原子または二重結合の1個の炭素原子が該環の一部(すなわち、内部)であることを意図する。本明細書中に使用する環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成する二重結合(例えば、C=C、C=N、またはN=N)である。

40

【0091】

本発明は、本発明の化合物中に存在する原子の全ての同位体を含むと意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例(これは限定するものではない)によって、水素の同位体は、トリチウムおよびジウテリウムを含む。炭素の同位体は、C-13およびC-14を含む。

【0092】

本発明の化合物上に窒素原子(例えば、アミン)が存在する場合には、それらは、酸化

50

剤（例えば、MCPA、および/または過酸化水素）を用いる処理によってN - オキシドに変換され得て、本発明の他の化合物を与えることができる。従って、全ての示すそして特許請求する窒素原子は、示す窒素およびそのN - オキシド（N - O）誘導体の両方を包含すると考える。

【0093】

いずれかの変数（例えば、 R^{2b} 、 R^{8b} など）が化合物についてのいずれかの構築または式中で1回以上存在する場合には、各々のその定義は、全ての他の出現におけるその定義とは独立している。従って、例えば基が0～3個の R^{2b} で置換されると示す場合には、該基は場合により3個までの R^{2b} 基で置換され得て、そして該各 R^{2b} は R^{2b} の定義とは独立して選ばれる。また、置換基および/または変数の組み合わせは、該組み合わせにより安定な化合物を与える場合にのみ、許容し得る。

10

【0094】

置換基との結合が環内の2個原子を連結する結合と交差すると示す場合には、該置換基は該環上のいずれかの原子と結合し得る。置換基が示す式の化合物の残りの部分と結合することによって、該置換基が原子を示さずに例示される場合には、該置換基は該置換基内のいずれかの原子によって結合し得る。置換基および/または変数の組み合わせは、該組み合わせにより安定な化合物を与える場合にのみ、許容し得る。

【0095】

本明細書中で使用する「アルキル」または「アルキレン」とは、指定した数の炭素原子を有する分枝および直鎖の両方の飽和の脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」（または、アルキレン）とは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、および C_{10} のアルキル基を含むことを意図する。加えて、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」とは、1～6個の炭素原子を含むことを意味する。アルキルは例えば、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、2 - メチルブチル、2 - メチルペンチル、2 - エチルペンチル、3 - メチルペンチル、および4 - メチルペンチルを含むが、これらに限定されない。

20

【0096】

「アルケニル」または「アルケニレン」とは、具体的な数の炭素原子および1個以上の不飽和の炭素 - 炭素結合（これは、該鎖に沿っていずれかの安定な位置で存在し得る）を有する、直鎖または分枝のいずれかの立体配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」（または、アルケニレン）とは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 のアルケニル基を含むことを意図する。アルケニルの例は、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、4 - メチル - 3 - ペンテニルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0097】

「アルキニル」または「アルキニレン」とは、直鎖または分枝のいずれかの立体配置であって、そして1個以上の炭素 - 炭素三重結合（これは、該鎖に沿っていずれかの安定な位置で存在し得る）を有する、直鎖または分枝のいずれかの立体配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」（または、アルキニレン）とは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 のアルキニル基、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを含むことを意図する。

40

【0098】

用語「シクロアルキル」とは、環状のアルキル基（例えば、単環式 - 、二環式 - 、または多環式を含む）を意味する。 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルとは、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 および C_7 シクロアルキル基を含むことを意図する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどを含むが、これらに限定されない。

50

【 0 0 9 9 】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」とは、酸素橋で結合する示す炭素原子を有する、上で定義するアルキル基を意味する。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」（または、アルキルオキシ）とは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 のアルコキシ基を含むことを意図する。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、 n -ペントキシ、および s -ペントキシを含むが、これらに限定されない。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」とは、硫黄橋で結合した示す数の炭素原子を有する上で定義するアルキル基、例えば、メチル-S-、エチル-S-などを意味する。

【 0 1 0 0 】

本明細書中に使用する「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味し；そして、「対イオン」は、小さな負電荷の種（例えば、クロリド、ブロミド、水酸化物、アセテート、スルフェートなど）を意味するのに使用する。

【 0 1 0 1 】

「ハロアルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された、具体的な数の炭素原子を有する、分枝および直鎖の両方の飽和脂肪族の炭化水素基（例えば、 $-C_v F_w$ 、ここで、 v は1~3であり、そして w は $1 \sim (2v + 1)$ である）を含むことを意図する。ハロアルキルの例としては例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルを含むが、これらに限定されない。ハロアルキルの例としてはまた、「フルオロアルキル」をも含み、これは、1個以上のフッ素原子で置換された、具体的な数の炭素原子を有する、分枝および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。

【 0 1 0 2 】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」とは、酸素橋で結合した示す数の炭素原子を有する、上で定義するハロアルキル基を意味する。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」とは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 のハロアルコキシ基を含むことを意図する。ハロアルコキシの例としては、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどを含むが、これらに限定されない。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」とは、硫黄橋で結合した示す数の炭素原子を有する、上で定義するハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-などを意味する。

【 0 1 0 3 】

本明細書中で使用する「炭素環」とは、いずれかの安定な3、4、5、6、もしくは7-員の単環式もしくは二環式、または7、8、9、10、11、12、もしくは13-員の二環式もしくは三環式（これらのいずれも、飽和、一部不飽和、または芳香族性であり得る）を意味すると意図する。該炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル（テトラリン）を含むが、これらに限定されない。特に断らない限り、好ましい炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、およびインダニルが得られる。用語「炭素環」を使用する場合には、「アリール」を含むことを意図する。

【 0 1 0 4 】

本明細書中で使用する用語「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」は、2個の縮合環を含み、そして炭素原子から構成される、安定な9-または10-員炭素環式を意味すると意図する。2個の縮合環のうち、1個の環は第2の環と縮合し、そして該第2の環は、5または6員炭素環（これは、飽和、部分的に不飽和、または不飽和である）である。該二環式炭素環基は、いずれかの炭素原子上でのそのペンダント基と結合し得て、安定な

10

20

30

40

50

構造を与え得る。本明細書中に記載する該二環式の炭素環基は、得られる化合物が安定である場合には、いずれかの炭素上で置換され得る。二環式の炭素環基の例としては、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、およびインダニルを含むが、これらに限定されない。

【0105】

本明細書中で使用する用語「アリール」、「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール」、または「芳香族性残基」とは、具体的な場合には、具体的な数の炭素原子を含有する芳香族性分子（例えば、フェニルまたはナフチル）を意味すると意図する。特に断らない限り、「アリール」、「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール」、または「芳香族性残基」は、無置換であるかまたは0～3個の基で置換され得て、ここで、該基は、H、OH、 OCH_3 、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CO_2H 、および CO_2CH_3 から選ばれる。

10

【0106】

本明細書中で使用する用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環基」とは、安定な3、4、5、6もしくは7-員の単環もしくは二環、または7、8、9、10、11、12、13もしくは14員の二環もしくは三環のヘテロ環（このものは、飽和、部分的に不飽和、または不飽和（芳香族）であって、そして炭素原子、並びに、N、OおよびSからなる群から独立して選ばれる1、2、3、または4個のヘテロ原子からなり、そして上で定義するヘテロ環のいずれかがベンゼン環と縮合したいずれかの二環を含む）を意味することを意図する。該窒素および硫黄のヘテロ原子は場合により、-NO-、-SO-、または-SO₂-に酸化され得る。該ヘテロ環は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子上でそのペンダント基と結合して、安定な構造を与え得る。本明細書中に記載する該ヘテロ環は、得られる化合物が安定である場合には、炭素または窒素原子上で置換され得る。具体的に記載するならば、ヘテロ環中の窒素は場合により4級化し得る。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が1を超える場合には、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。該ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1を超えないことが好ましい。用語「ヘテロ環」を使用する場合には、ヘテロアリールを含むと意図する。

20

【0107】

本明細書中で使用する用語「芳香族ヘテロ環式」は、少なくとも1つのヘテロ原子の環要素（例えば、硫黄、酸素、または窒素）を含む、安定な単環式および多環式の芳香族性の炭化水素を意味すると意図する。好ましいヘテロアリール基は、5、6もしくは7-員の単環式、または7、8、9もしくは10-員の二環式のヘテロ環状芳香環（これは、炭素原子、並びにN、NH、OおよびSからなる群から独立して選ばれる1、2、3または4個のヘテロ原子から構成される）である。該芳香族性のヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1個以上でないと注意すべきである。ヘテロアリール基は例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル(pyrryl)、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル-S-オキシド、2,3-ジヒドロベンゾチエニル-S-オキシド、ベンゾオキサゾリン-2-オン-イル、インドリニル、ベンゾオキサニル、ベンゾジオキサンなどを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換または無置換であり得る。

30

40

【0108】

ヘテロ環の例としては、2-ピロリドニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサ

50

ゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾロニル、カルバゾリル、4 a H - カルバ
 ゾリル、 - カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリ
 ニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2 , 3 - b]テトラヒドロフラ
 ン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダ
 ザロピリジニル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、イ
 ンドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イ
 ソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリ
 ジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オ
 クタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4
 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキ
 サゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、
 オキサインドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フ
 ェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル(phenoxathiinyl)、フェノキサジ
 ニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、プ
 テリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾ
 ロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、
 ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、
 ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリ
 ジニル、カルボリニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリ
 ニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジア
 ザリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾ
 リル、チアントレニル、チアゾリル、チアゾロピリジニル、チエニル、チエノチアゾリル
 、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 -
 トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾ
 リル、およびキサントレニルを含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 9 】

好ましい5 - ~ 1 0 - 員ヘテロ環の例としては、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピ
 ローリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミ
 ダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリ
 ル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チア
 ザリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベン
 ザフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズ
 イソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキソインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズ
 チアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソ
 キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロピ
 リジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、
 オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルを含むが、こ
 れらに限定されない。

【 0 1 1 0 】

好ましい5 - ~ 6 - 員ヘテロ環の例としては、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロ
 ーリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダ
 ザリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル
 、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾ
 リル、トリアジニル、およびトリアゾリルを含むが、これらに限定されない。

【 0 1 1 1 】

本明細書中で使用する用語「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環状基」とは、安
 定な9 - または1 0 - 員のヘテロ環式(これは、2 個の縮合環を含み、そして炭素原子、
 並びにN、OおよびSからなる群から独立して選ばれる1、2、3または4 個のヘテロ原
 子から構成される)を意味すると意図する。該2 個の縮合環のうち、1 個の環は5 または
 6 - 員の単環芳香環(5 員ヘテロアリール環、6 員ヘテロアリール環、またはベンゾ環を

含有する)であり、各々は第2環と縮合する。該第2環は、5または6員の単環(これは、飽和、部分的に不飽和、または不飽和である)であり、そして5員ヘテロ環、6員ヘテロ環、または炭素環(第2の環が炭素環である場合には、第1の環はベンゾではない)を含む。

【0112】

二環式ヘテロ状基は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子上でそのペンダント基と結合し得て、安定な構造を与える。本明細書中に記載する該二環式ヘテロ環は、生成する化合物が安定であるならば、炭素または窒素原子上で置換され得る。該ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合には、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。該ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超えないことが好ましい。

10

【0113】

二環式ヘテロ環状基の例としては、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリン、および1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリンを含むが、これらに限定されない。

【0114】

例えば、上記の炭素環またはヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物もまた含む。

20

【0115】

架橋環もまた、炭素環またはヘテロ環の定義内に含む。1個以上の原子(すなわち、C、O、NまたはS)が2個の非隣接する炭素原子または窒素原子と結合する場合には、架橋環が生成する。好ましい架橋としては、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を含むが、これらに限定されない。架橋は常に、単環を三環に変換すると言及する。環が架橋である場合には、該環について引用する置換基をまた該架橋上に存在し得る。

【0116】

本明細書中で使用する用語「医薬的に許容し得る」とは、正常な医学的な判断の範囲内にあり、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症がなく、ヒトもしくは動物の組織と接触して使用するのに適当であり、合理的な利点/危険の割合が釣り合った、化合物、物質、組成物、および/または剤形を意味するのに使用する。

30

【0117】

本明細書中で使用する「医薬的に許容し得る塩」とは、親化合物がその酸または塩基の塩をマスクすることによって改変された、開示する化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容し得る塩の例としては、塩基性基(例えば、アミン)の無機または有機の酸の塩;酸性基(例えば、カルボン酸)のアルカリもしくは有機の塩を含むが、これらに限定されない。該医薬的に許容し得る塩とは、例えば、非毒性の無機または有機の酸から生成する親化合物の通常为非毒性塩または4級アンモニウム塩を含む。例えば、該通常的非毒性塩とは、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など)由来の塩;有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸など)から製造される塩を含む。

40

【0118】

本発明の医薬的に許容し得る塩は、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から、通常の化学的な方法によって製造することができる。通常、該塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基の形態を、水もしくは有機溶媒、または該2つの混合物(通常、非水性の媒質(例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニト

50

リルが好ましい)) 中で定量の適当な塩基または酸と反応させることによって、製造することができる。適当な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17版, Mac k Publishing Company, Easton, PA, 1985, 頁1418 (本発明の一部を構成する) 中に記載されている。

【0119】

本発明の化合物およびその塩は、それらの互変異性体形態で存在し得て、そこでは、水素原子は該分子の他の部分に位置を変えられ、そして該分子の原子の間の化学結合は結果として、転位される。それらが存在し得る限り、全ての互変異性体形態は本発明内に含まれると、理解すべきである。加えて、本発明の化合物は、トランスおよびシス異性体を含み得て、そして1個以上のキラル中心を含み得て、従って、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在し得る。本発明は、全ての該異性体、並びにシスおよびトランス異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、およびエナンチオマー(光学異性体)のラセミ混合物を含む。化合物(または、不斉炭素)の立体配座(シス、トランス、またはRもしくはS)についての具体的な記載がない場合には、該異性体のいずれか1つまたは1個以上の異性体の混合物を意図する。製造方法は、出発物質として、ラセミ体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを使用し得る。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物を製造する場合には、それらは、通常の方法(例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶)によって分離し得る。本発明の化合物は、遊離形態または水和物形態であり得る。

10

【0120】

放射標識する本発明の化合物(すなわち、記載する原子の1個以上が該原子の放射性同位体(例えば、Cを ^{13}C または ^{14}C によって置き換え; 水素の同位体はトリチウムおよびジウテリウムを含む)によって置き代える)はまた、本明細書中に供する。該化合物は、様々な潜在的な使用(例えば、標的のタンパク質またはレセプターと結合する潜在的な医薬品の能力を測定する際に標準物質および試薬として; または、インビボもしくはインビトロで生物学的なレセプターと結合する本発明の化合物を造影するための)を有する。

20

【0121】

それらの製造後に、本発明の化合物は単離しそして精製して、99重量%以上の本発明の化合物(「実質的に純粋である」)を含有する組成物を得て、次いでこのものを本明細書中に記載する通り使用しまたは製剤化することが好ましい。該「実質的に純粋な」化合物はまた、本発明の一部として本明細書中に企図する。

30

【0122】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な大きさの純度への単離に耐え、そして有効な治療学的な剤に製剤化するのに十分に強い、化合物を示唆すると意味する。本発明の化合物は、N-ハロ、S(O)₂H、またはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0123】

加えて、式Iの化合物は、プロドラッグ形態を有し得る。インビボで変換されて生物学的に活性な薬物(すなわち、式Iの化合物)を与えるいずれかの化合物は、本発明の範囲および精神内にあるプロドラッグである。様々な形態のプロドラッグが当該分野においてよく知られる。該プロドラッグの例は、以下を参照のこと:

40

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985), and Methods in Enzymology, 112巻, 頁309-396, K. Widderら編 (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編, Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs,」, H. Bundgaardによる, 頁113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8巻, 頁1-38 (1992);

d) H. Bundgaardら, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77巻, 頁285 (1988); および、

50

e) N. Kakeyaら, Chem Phar Bull., 32巻, 頁692 (1984)。

【0124】

カルボキシ基を含有する化合物は、生理学的に加水分解可能なエステル（これは、体内で加水分解されることによってプロドラッグとして機能する）を形成して、本発明の化合物そのものを与える。多数の場合の加水分解は消化酵素の影響下で実際に起こるので、該プロドラッグは経口投与することが好ましい。非経口投与は、エステル自体が活性であるか、または加水分解が血液中で起こる場合に、使用し得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例としては、 C_{1-6} アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピパロイルオキシメチル、またはプロピオニルオキシメチル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル（例えば、メトキシカルボニル-オキシメチル、またはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)-メチル）、および、使用する他のよく知られる生理学的に加水分解可能なエステル（例えば、ペニシリンおよびセファロsporinの分野において）を含む。該エステルは、当該分野において知られる通常の技術によって製造し得る。

【0125】

本発明の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）はまた本発明の範囲内であると、更に理解すべきである。溶媒和の方法は通常、当該分野において知られる。

【0126】

本明細書中で使用する「処置する」または「処置」とは、哺乳動物（特に、ヒト）における疾患-状態の処置を包含し、例えば、(a)哺乳動物中で疾患-状態が生じるのを防止すること（特に、該哺乳動物が、該疾患-状態に罹り易いが、それを有するものとは未だ診断されていない場合）；(b)該疾患-状態を抑制すること（すなわち、その発症を抑止すること）；および/または、(c)該疾患-状態を軽減すること（すなわち、該疾患-状態の後退を生じること）、を含む。

【0127】

「治療学的に有効な量」とは、 $P2Y_1$ を阻害するために、単独でまたは組み合わせて投与する場合に有効である、本発明の化合物の量を含むことを意図する。「治療学的に有効な量」とはまた、 $P2Y_1$ を阻害するのに有効である特許請求する化合物の組み合わせの量を含むと意図する。化合物の組み合わせは、相乗的な組み合わせであることが好ましい。例えば、ChouおよびTalalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55によって記載する相乗作用は、組み合わせて投与する場合に該化合物の効果（この場合には、 $P2Y_1$ の阻害）が、単一薬物として単独で投与する場合に該化合物の相加性効果よりも大きい場合に、生じる。通常、相乗的な効果は、該化合物の最適以下の濃度で最も明白に実証される。相乗作用は、個々の成分と比較した、該組み合わせの細胞毒性の低下、抗血栓効果の増大、またはいくつかの他の有利な効果の観点であり得る。

【0128】

本発明は更に、1個以上の本発明の化合物、および医薬的に許容し得る担体を含有する組成物を含む。

【0129】

「医薬的に許容し得る担体」とは、生物学的に活性な薬物の動物（特に、哺乳動物）への運搬のための、当該分野で通常許容される媒質を意味する。医薬的に許容し得る担体は、当該分野における通常の知識の範囲内で十分に、多数の因子に従って製剤化される。

【0130】

これらは、製剤化される活性薬物の種類および性質；薬物を含有する組成物を投与すべき被験者；該組成物の投与の意図する経路；および、標的とする治療学的な指標を含むが、これらに限定されない。医薬的に許容し得る担体は、水性および非水性の両方の液体媒質、並びに様々な固体および半固体の剤形を含む。該担体は、活性薬物に加えて、多数の異なる活性成分および添加物（該付加的な成分は、様々な理由（例えば、該活性薬物の安

定化)で製剤中に含まれる)、結合剤(これらは、当該分野においてよく知られる)などを含み得る。それらの選択に含まれる適当な医薬的に許容し得る担体および因子について記載は、様々な容易に入手可能な供給源(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17版, 1985)(これは、本明細書の一部を構成する)において知られる。

【0131】

本明細書中で使用する略号は、以下の通り定義する：1倍は「1x」、2倍は「2x」、3倍は「x」、摂氏度は「°C」、当量は「eq」、グラムは「g」、ミリグラムは「mg」、リットルは「L」、ミリリットルは「mL」、マイクロリットルは「μL」、モルは「M」、ミリモルは「mmol」、分は「min」、時間は「h」、室温は「rt」、気圧は「atm」、重量ポンド毎平方インチは「psi」、濃縮は「conc」、飽和は「sat」または「sat'd」、分子量は「MW」、融点は「mp」、マススペクトルは「MS」または「Mass Spec」、電子スプレーイオン化マススペクトルは「ESI」、高分解能は「HR」、液体クロマトグラフィーマスマスペクトルは「LC-MS」、高速液体クロマトグラフィーは「HPLC」、逆相HPLCは「RP HPLC」、薄層クロマトグラフィーは「TLC」、核磁気共鳴スペクトルは「NMR」、プロトンは「¹H」、デルタは「Δ」、一重線は「s」、二重線は「d」、三重線は「t」、四重線は「q」、多重線は「m」、幅広いは「br」、ヘルツは「Hz」、薄層クロマトグラフィーは「tlc」とし、並びに、「R」、「S」、「E」、および「Z」は、当該分野の当業者にとってよく知られる立体化学的な表示である。

10

【0132】

20

Meは、メチル；

Etは、エチル；

MeOHは、メタノール；

EtOHは、エタノール；

i-PrOHは、イソプロパノール；

Phは、フェニル；

Bnは、ベンジル；

t-Buは、第3級ブチル；

AcOHは、酢酸；

EtOAcは、酢酸エチル；

30

2MeS-ADPIは、2メチルチオアデノシン二リン酸；

cdNAは、相補DNA；

DMEMは、ダルベッコ改変イーグル培地；

DMFは、ジメチルホルムアミド；

DMSOは、ジメチルスルホキシド；

DCEは、1,2-ジクロロエタン；

DCMは、ジクロロメタン；

DCCは、ジシクロヘキシルカルボジイミド；

DICまたはDIPCDIは、ジイソプロピルカルボジイミド；

DIEAは、ジエチルプロピルアミン；

40

EDTAは、エチレンジアミン四酢酸；

FBSは、ウシ胎児血清；

HEPESは、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラキシン-1-エタンスルホン酸；

D-PBSは、ダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水；

Pd/Cは、パラジウム-木炭；

SCXは、強カチオン交換体；

THFは、テトラヒドロフラン；

TFAは、トリフルオロ酢酸；

TRISは、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン；

EDC(もしくは、EDC.HCl)、EDCI(もしくは、EDCI.HCl)またはEDACは、3-エチル-3'-

50

(ジメチルアミノ)プロピル - カルボジイミド塩酸塩 (または、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)。

【0133】

特に断らない限り、溶液の比率は容量関係で表す。NMR化学シフト値()は、百万分の1で報告する。フラッシュクロマトグラフィーは、スティレ方法に従って、シリカゲルで実施した(Still, W. C.らによる, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923)。

【0134】

(合成)

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者にとって知られる多数の方法で製造し得る。本発明の化合物は、合成有機化学の分野で知られる合成方法と合わせて以下に記載する方法を用いて、または当該分野の当業者によって認められるそれらの改変によって、製造し得る。好ましい方法は例えば、以下に記載する方法を含むが、これらに限定されない。該反応は、使用する試薬および物質に適当であったり、そして有効である変換に適当な溶媒中で実施する。該分子上に存在する官能基は提案する変換と一致すべきであると、有機合成の分野の当業者によって理解される。このことは、本発明の目的の化合物を得るために、合成工程の順序を改変し、または別のものの代わりに1個の特定の反応式を選択するために、判断を必要とすることがある。

【0135】

本発明の化合物の製造に利用可能であり得る合成方法の特に有用な概要は、Larock, R. C.による, Comprehensive Organic Transformations, VCH: New York, 1989中に知ることができる。好ましい方法は、以下に記載する方法を含むが、これらに限定しない。本明細書中に引用する全ての刊行物は、本明細書の一部を構成する。

【0136】

本発明の新規な化合物は、本項目に記載する反応および技術を用いて製造し得る。また、以下に記載する合成方法の記載において、全ての提案する反応条件(これは、溶媒の選択、反応気圧、反応温度、実験およびワークアップの長さを含む)が反応にとって標準的である条件(これは、当該分野の当業者によって容易に認められるべきである)であるように選択すると理解すべきである。反応条件と適合し得る置換についての制限は、当該分野における当業者にとって容易に明白であり、その場合には、別の方法を使用しなければ

【0137】

本分野におけるいずれかの合成経路の計画における別の大きな考慮は、本発明に記載する化合物中に存在する反応性官能基の保護のために使用する保護基の賢明な選択であるとも、認められるであろう。当業者にとっての多数の改変を記載する権威ある説明は、GreeneおよびWuts(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991)である。本明細書中に引用する全ての刊行物は、本明細書の一部を構成する。

【0138】

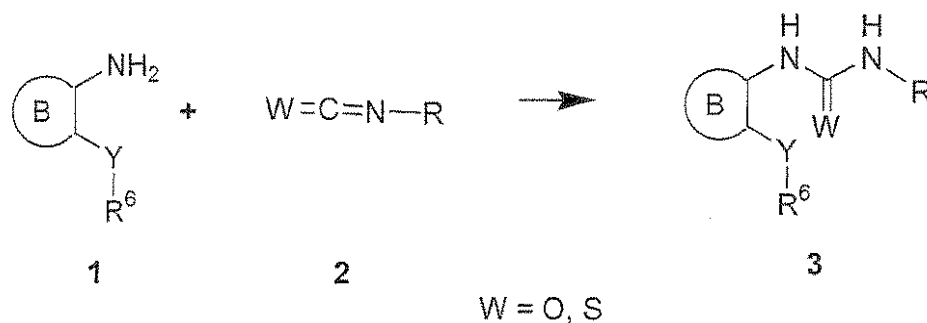
反応式1~7は、本発明の化合物を製造する合成経路を記載する。反応式1および2は、重要なアミン中間体1またはイソシアネート中間体4からの本発明の化合物の製造を記載する。反応式3は、対応するアミン1からの重要なイソシアネート中間体4の製造を記載する。反応式4、5および6は、商業的に入手可能な出発物質からのアミンの製造を記載する。反応式6は、ウレアの更なる官能化を記載する。

【0139】

反応式1は、重要なアミン中間体1からの、置換ウレアおよびチオウレアの1段階の製造を記載する。置換イソシアネートおよびイソチオシアネートは商業的に入手可能であるか、または有機合成の分野における当業者にとって知られる方法によって商業的に入手可能な物質から容易に製造し得る。イソ(チオ)シアネート2と重要なアミン1との反応は典型的に、様々な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、またはジオキサン)中、20 ~ 80 の間の温度で起こる。

【化 7 1】

反応式 1



10

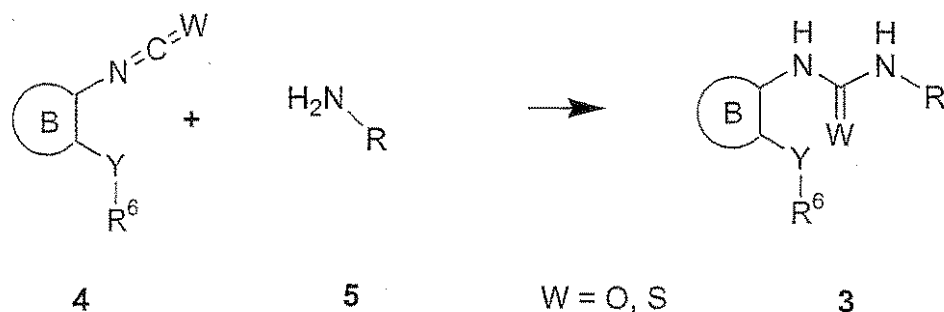
【 0 1 4 0 】

反応式 2 は、重要なイソ(チオ)シアネート中間体 4 からの置換ウレアの製造を記載する。置換されたアニリンおよびアミノ置換ヘテロ芳香環物は、商業的に入手可能であるか、あるいは有機合成の分野における当業者にとって知られる方法によって商業的に入手可能な物質から容易に製造し得る。イソシアネート 4 とアニリン 5 との反応は典型的に、様々な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、またはジオキサン）中、20 ~ 80 の間の温度で起こる。

20

【化 7 2】

反応式 2



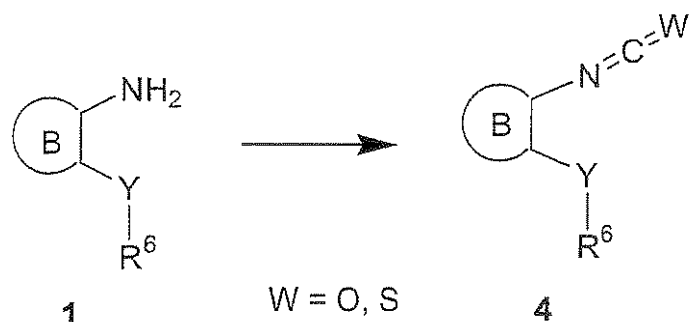
30

【 0 1 4 1 】

反応式 3 は、重要なイソ(チオ)シアネート中間体 4 の製造を概説する。アニリン 1（これは、反応式 4、5 および 6 に従って製造する）は、有機溶媒（例えば、 CH_2Cl_2 、ジクロロエタン、またはトルエン）中でホスゲン等価物を用いて処理して、対応するイソ(チオ)シアネートを得ることができる。(チオ)ホスゲン等価物としては、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、チオカルボニルジイミダゾール、クロロギ酸トリクロロメチル、および炭酸ジスクシンイミジルを含む。

【化 7 3】

反応式 3



40

50

【0142】

反応式4は、アミノ誘導体1の1つの可能な製造を概説し、これは、芳香族求核置換反応、続く還元反応によって進行する。オルト位でハロゲン（例えば、塩素、フッ素、または臭素）で置換された、ニトロアリール誘導体またはニトロヘテロアリール誘導体6は、商業的に入手可能であり、あるいは有機合成の分野における当業者によって容易に製造し得る。それらは、求核体（例えば、置換アルコール、置換アミン、または置換チオール）と反応して、それぞれ対応するエーテル、アミンまたはチオエーテルを与えることができる。典型的な反応条件は、塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、またはDIEA）の存在下、有機溶媒（例えば、THF、DMF、トルエン、ジオキサン、またはn-ブタノール）中、求核体およびハロニトロ誘導体の反応を含む。該反応温度は通常、室温および還流条件の間である。場合により、マイクロ波照射を使用して、反応の速度を促進し得る。ジアリールエーテルの好ましい製造は、DMF中、80℃でオルトクロロ-ニトロアリール誘導体と置換フェノールによって進行する。ジアリールアミンは、マイクロ波照射を用いて、ブタノール中、210℃でオルトクロロ-ニトロアリール誘導体と、置換アニリンおよびトリエチルアミンとを反応させることによって得ることが好ましい。

10

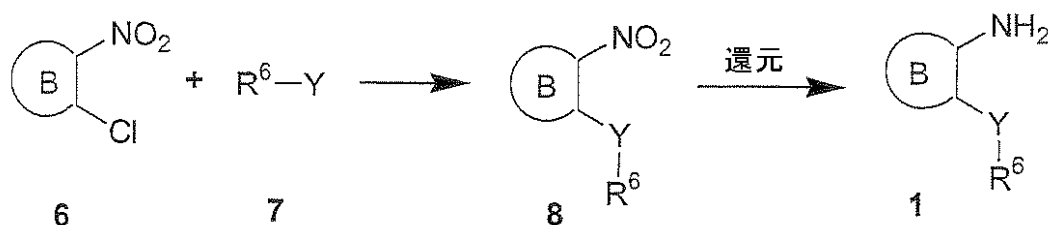
【0143】

芳香族求核置換反応後の、得られるニトロ誘導体8を、対応するアニリンに還元し得る。典型的な条件は、金属触媒（例えば、パラジウムまたは白金）の存在下での水素添加を含む。他の条件としては、還元剤（例えば、SnCl₂または亜鉛粉末）と塩化アンモニウムとを用いる処置を含む。

20

【化74】

反応式4



30

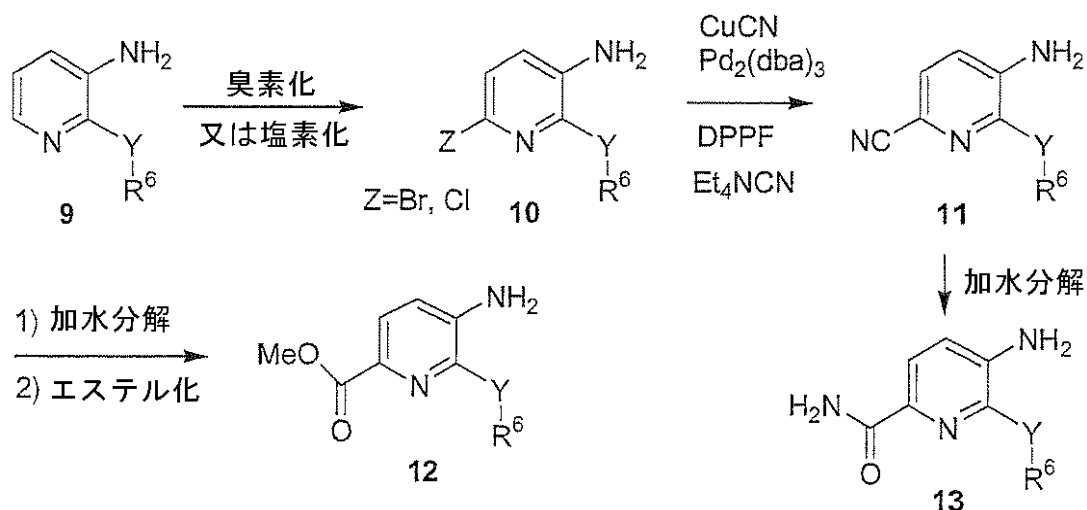
【0144】

置換ピリジンアミン（例えば、10、11、12、または13）の製造は、反応式5中に示す。反応式4中に記載する通り製造するピリジンアニリン9は、有機溶媒（例えば、DMF）中、剤（例えば、N-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミド）を用いて臭素化または塩素化し得る。得られる芳香環臭化物を、金属触媒シアノ化によって対応するニトリルに変換し得る。例えば、ブロミド10（X=Br）をシアニ化銅（I）、トリス-（ジベンジリデンアセトン）-ビスパラジウム、ジフェニルホスフィンフェロセン、およびシアニ化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、対応するニトリル11を得る。得られるニトリルを、有機合成の分野において知られる方法（例えば、水酸化ナトリウム水溶液を用いる処理）を用いて、対応するカルボン酸に加水分解することができる。該対応するカルボン酸のメチルエステルへの変換は、トリメチルシリルジアゾメタンまたはメタノール中に塩酸を用いる処理によって達成することができる。別法として、該ニトリル11を、酸または塩基の加水分解によって、対応するエステル12およびアミド13に変換することができる。

40

【化 7 5】

反応式 5



10

20

30

40

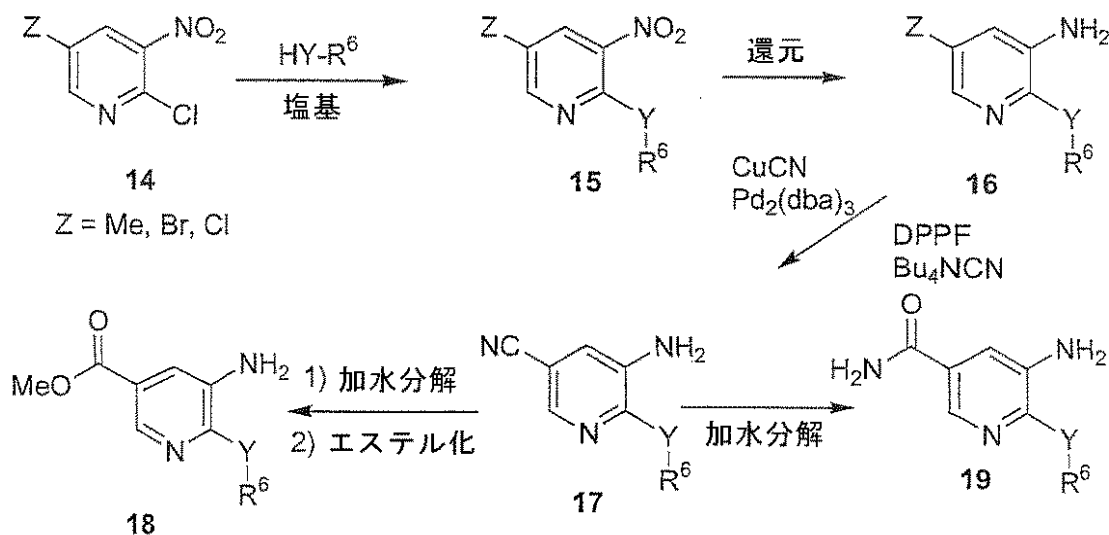
50

【0 1 4 5】

置換ピリジンアミン（例えば、16、17、18、または19）の製造は、反応式6に示す。該ニトロクロロピリジン14は、反応式4について上記する通りに製造することができる。得られる芳香族臭化物を、金属触媒シアノ化によって、対応するニトリルに変換することができる。例えば、該ブロミド16（Z=Br）をシアニ化銅（I）、トリス-（ジベンジリデンアセトン）-ビスパラジウム、ジフェニルホスフィンフェロセン、およびシアニ化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、対応するニトリル17を得る。得られるニトリルを、有機合成の分野において知られる方法（例えば、水酸化ナトリウム水溶液を用いる処理）を用いて、対応するカルボン酸に加水分解することができる。該対応するカルボン酸のメチルエステル18への変換は、トリメチルシリルジアゾメタンまたはメタノール中の塩酸を用いる処理によって達成することができる。別法として、該ニトリル17を、酸または塩基の加水分解によって対応するアミド19に変換することができる。

【化 7 6】

反応式 6



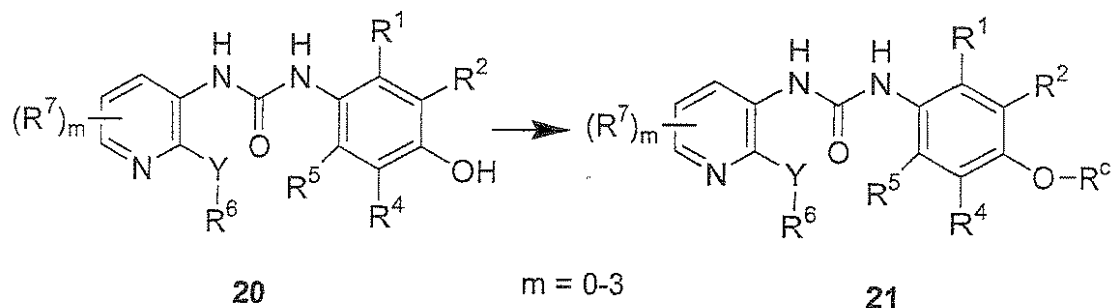
【0 1 4 6】

反応式7は、ミツノブ化学によるアルコールを用いるアルキル化、またはアルキルハライドとの直接の反応による、ウレア10の更なる官能化を記載する。該アルキル化につい

での好ましい条件は、アゾジカルボン酸等価物（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、ジイソプロピル、またはジ-*tert*-ブチル）の存在下およびトリフェニルホスフィンまたはトリフェニルホスフィンと結合したポリスチレンの存在下で、過剰量の第1級または第2級アルコールを用いる処理を含む。該反応は、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、またはジクロロメタン）中、0 ~ 50 °Cで行なうことができる。

【化77】

反応式7



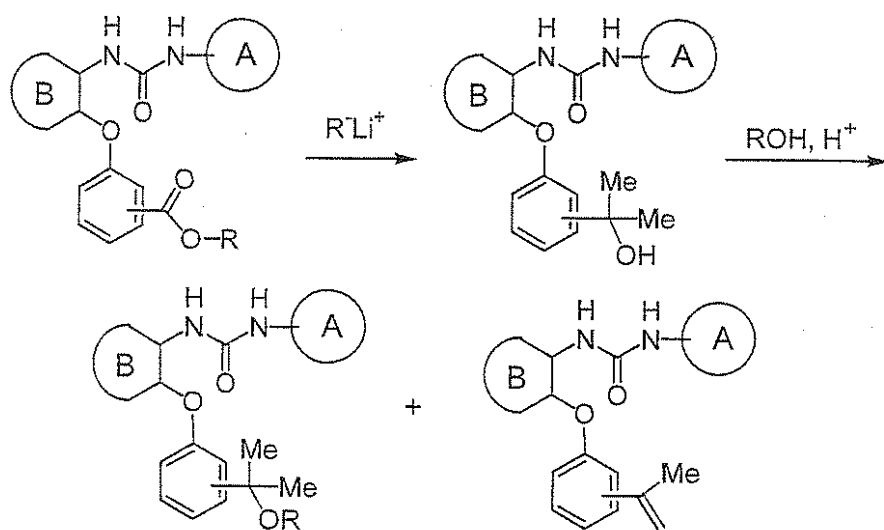
10

【0147】

別法として、YがOである場合には、R⁶の変数を有する本発明の化合物の製造は、反応式8 ~ 13中、以下に示す通りに製造することができる。

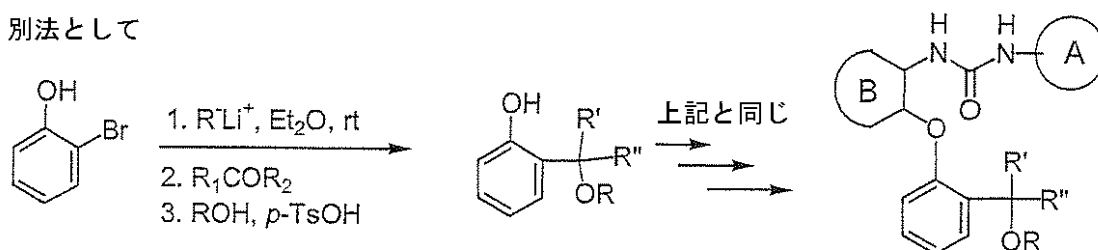
【化78】

反応式8



30

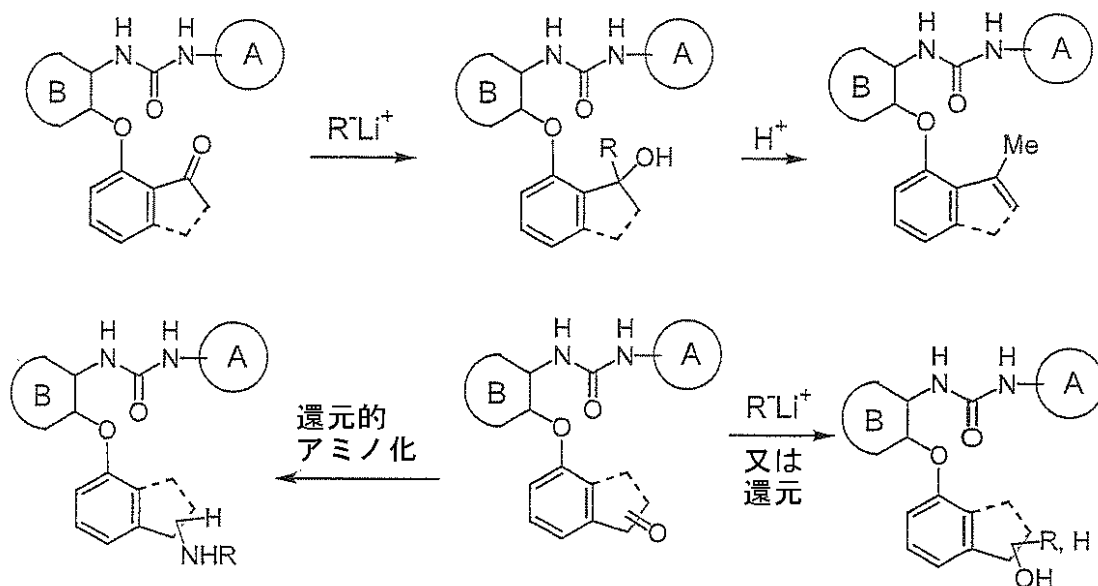
別法として



40

【化 7 9】

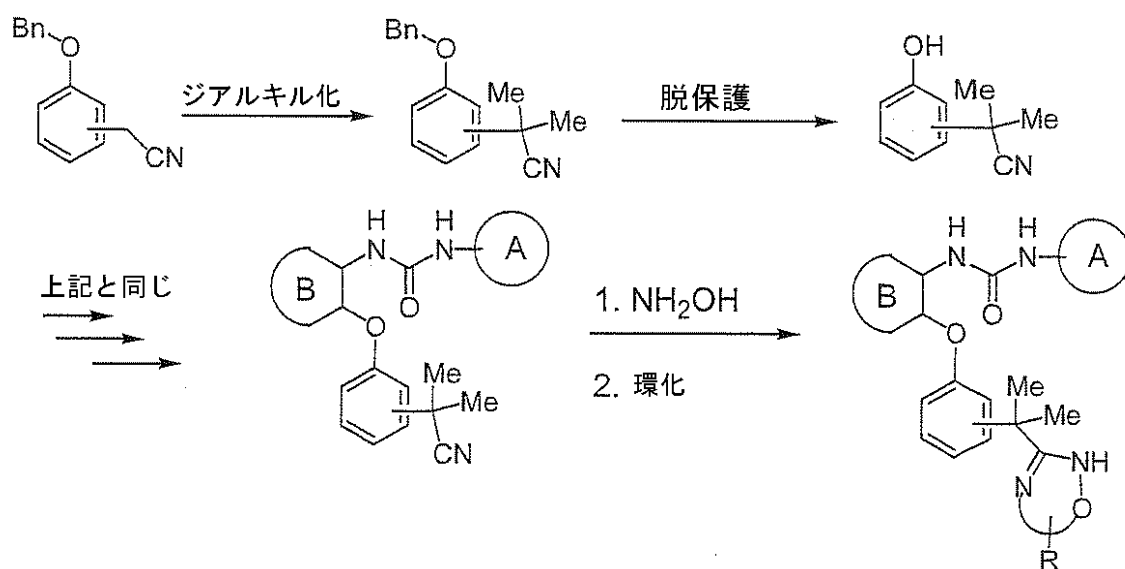
反応式 9



10

【化 8 0】

反応式 10

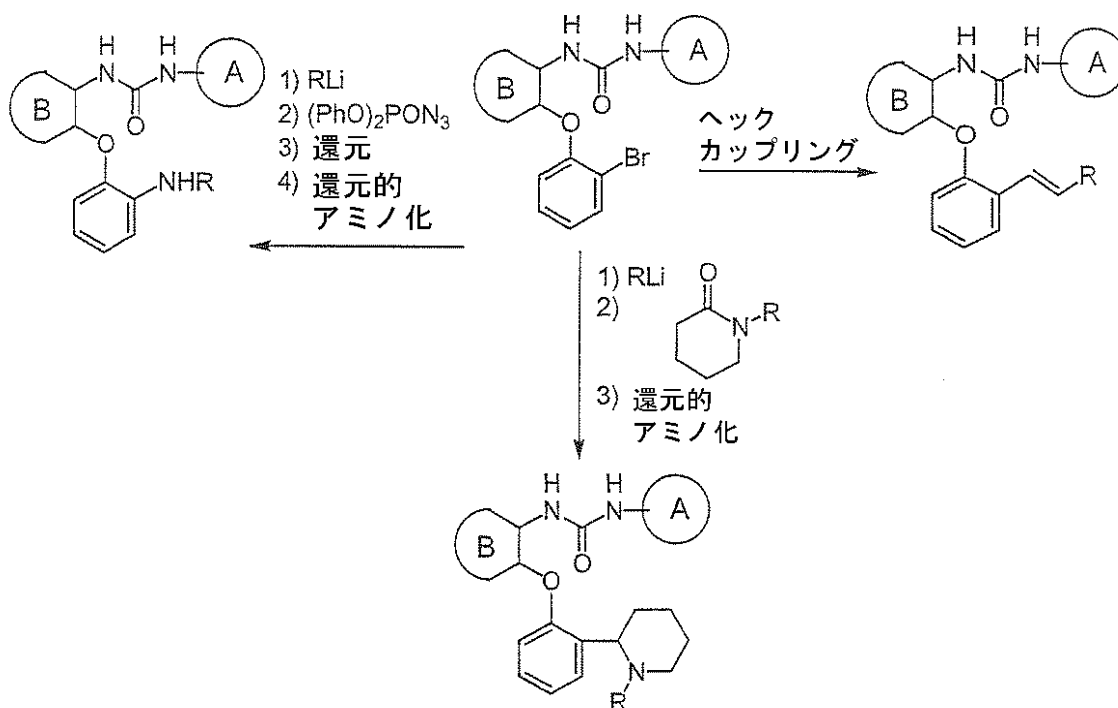


20

30

【化 8 1】

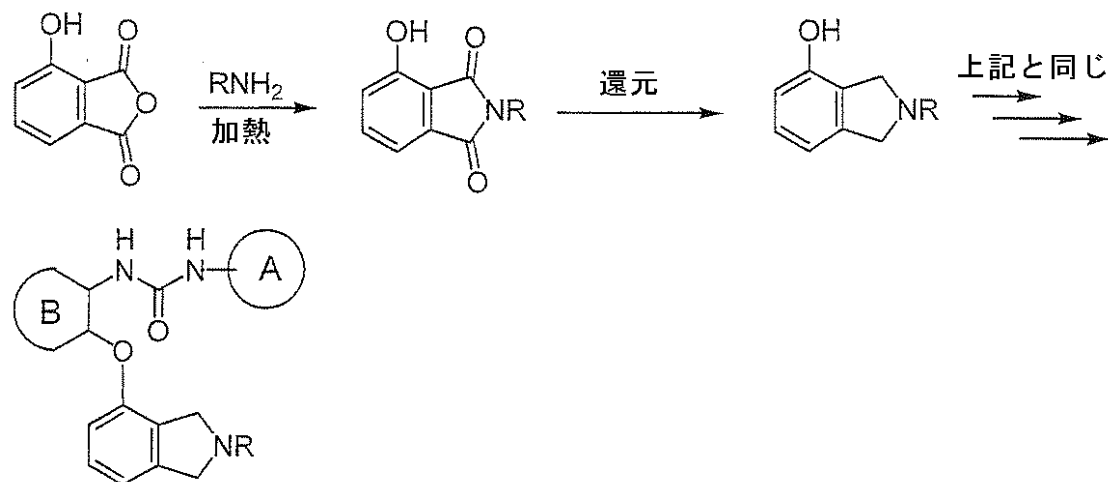
反応式 1 1



10

20

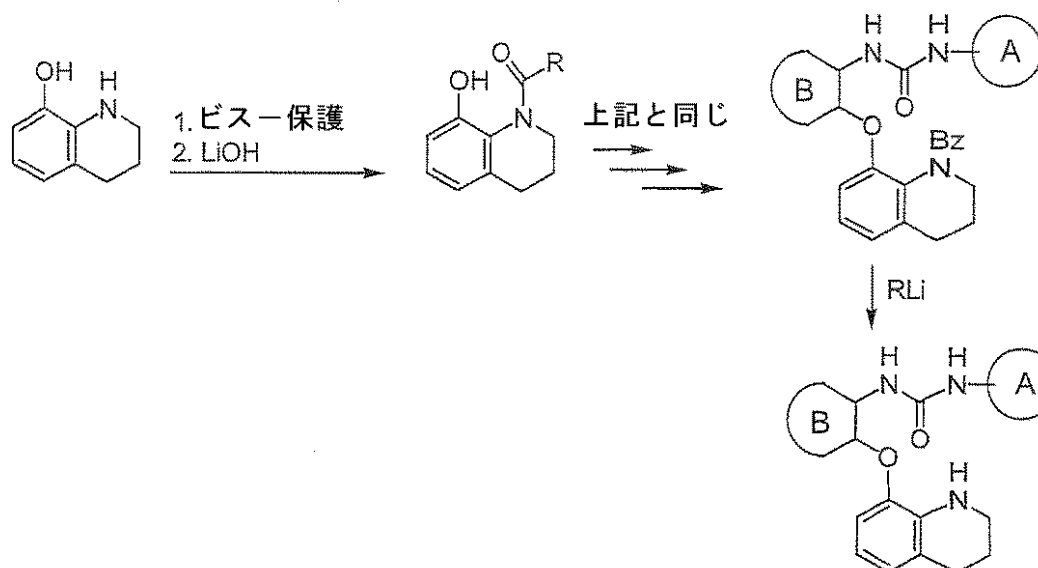
【化 8 2】



30

【化 8 3】

反応式 1 3



10

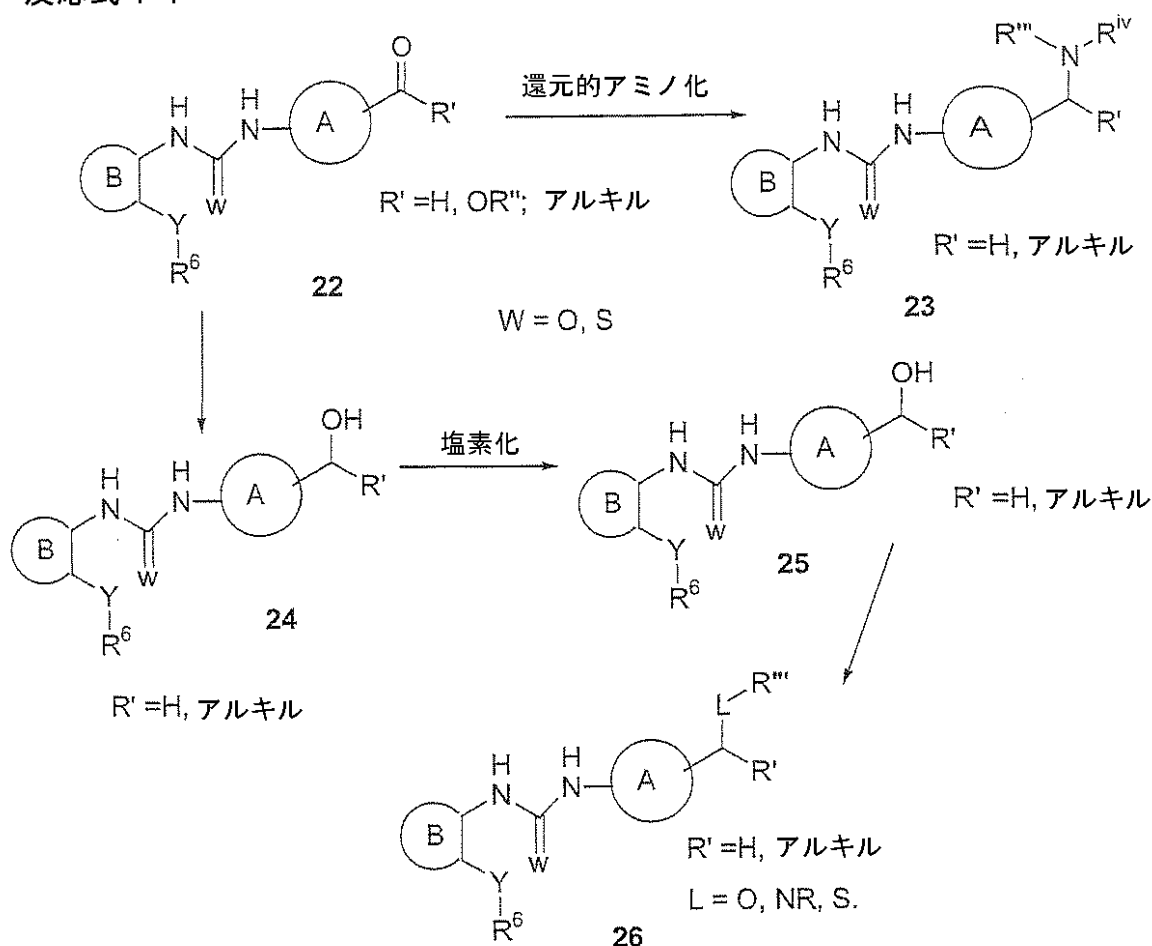
【0 1 4 8】

本発明の化合物の別製造法において、側鎖の官能性は、反応式 1 4 中に示す通りに達成することができる。上記の方法の 1 つに従って製造する化合物 2 2 を、典型的な還元的アミノ化方法、または 2 工程の反応順序（これは、中間体ハロゲン化合物の生成を含む）いずれかによって、化合物 2 3 に変換される。この化合物を適当な求核体と反応させて、予想する誘導体 2 5 を得る。

20

【化 8 4】

反応式 1 4



10

20

【0149】

生成物は、島津分析用(Shimadzu Analytical)HPLCシステムランニングディスクバリーVPソフトウェア(A法: Phenominex Luna C18 カラム (4.6×50 mm)、100% A ~ 100% Bからの4分間の勾配を用いて4 mL / 分で溶出する(A: 10%メタノール、89.9%水、0.1% TFA; B: 10%水、89.9%メタノール、0.1% TFA、UV 220 nm)、B法: Phenominex Luna C18カラム (4.6×50 mm)、100% A ~ 100% Bからの4分間の勾配を用いて4 mL / 分で溶出する(A: 10%アセトニトリル、89.9%水、0.1% TFA; B: 10%水、89.9%アセトニトリル、0.1% TFA、UV 220 nm)、またはC法: Zorbax SB C18カラム (4.6×75 mm)、10% ~ 90%メタノールの勾配を8分間とし、続いて90%メタノールで3分間保持することによって、0.2% H₃PO₄を有するメタノール/水を用いて2.5 mL / 分を用いて溶出する(UV 220 nm)を使用する)を用いて、逆相分析用HPLCによって分析した。中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相のクロマトグラフィーのいずれかによって実施した。順相クロマトグラフィーは、ISCO CombiFlash(登録商標)システムSq16x(プレパックしたSiO₂カートリッジを使用し、ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配を用いて溶出する)を用いて実施した。逆相プレパラティブHPLCは、島津プレパラティブHPLCシステムランニングディスクバリーVPソフトウェア(Shim-PackVP-ODSカラム(50L×20mm)、20 mL / 分、100% A ~ 100% B(溶媒システムは分析用のものを使用する)の6分間の勾配)を用いて実施した。LCMSは、島津HPLCシステムランニングディスクバリーVPソフトウェアを、ウォーターズ(Waters)モデルプラットフォーム(Platform)LCマスマス分光計ランニングMassLynx version 3.5ソフトウェア(上記の分析用について使用するのと同じカラムおよび条件を使用する)と組み合わせて、得た。

30

40

50

【実施例】

【0150】

以下の実施例は、本明細書中に開示する方法を用いて、製造し、単離し、そして確認した。以下の実施例は、本発明の一部の範囲を示すものであって、そして本発明の範囲を限定すると意味するものではない。

【0151】

実施例 1

1 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 3 - (2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

1 a . 2 - (3 - イソプロピルフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン :

乾燥 DMF (3 mL) 中のメタ - イソプロピルフェノール (214 mg、1.57 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (587 mg、1.8 mmol) を加え、続いて 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (237 mg、1.5 mmol) を加えた。該混合物を、パーソナルケミストリーマイクロウェーブ (Personal Chemistry microwave) 中、180 で 700 秒間加熱した。該混合物を水 (3 mL) を用いて希釈し、そして酢酸エチル (2 x 4) を用いて抽出した。該有機層を合わせて 5 % LiCl 水溶液 (2 x 1.5 mL)、飽和 Na₂CO₃ (2 x 1.5 mL)、および水 (1 x 1.5 mL) を用いて洗浄し、次いで Na₂SO₄ を用いて乾燥した。該溶媒を真空下で除去して、暗褐色油状物の 1 a (338 mg、87 % 収率) を得た ; HPLC 純度 : 90 %、2.89 分 (B 法)。

【0152】

1 b . 2 - (3 - イソプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン :

1 a (338 mg、1.3 mmol) を、1 : 1 メタノール / 酢酸エチル (5 mL) 中に溶解し、そして小さいスパチュラ量の 10 % Pd / C を加えた。該混合物を 40 Psi で 3.5 時間水素添加した。該触媒をセライト (登録商標) のパッドを通してろ過することによって除去した。溶媒の除去により、褐色油状物の 1 b (267 mg、90 % 収率) を得た ; HPLC 純度 : 81 %、2.89 分 (B 法) ; [M+H]⁺ : 229.52。

【0153】

実施例 1

1 b (33 mg、0.14 mmol) に、乾燥 THF (0.75 mL) 中の p - t e r t - ブチルフェニルイソシアネート (12 mg、0.15 mmol) の溶液を加えた。該混合物を 80 で 1 時間攪拌しながら加熱した。溶媒の除去後に、該粗生成物を DMF (0.15 mL) およびメタノール (1.55 mL) 中に溶解し、そしてプレパラティブ HPLC によって精製して、微細の無色結晶の実施例 1 (21 mg、30 % 収率) を得た : HPLC 純度 : 95 % ; 4.38 分 (A 法) ; [M+H]⁺ : 404.67。

【0154】

実施例 2

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

2 a . 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン :

DMF (100 mL) 中の 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (21.1 g、133 mmol) の溶液を 2 - t e r t - ブチルフェノール (23.5 mL、153 mmol) および炭酸セシウム (130 g、398 mmol) を用いて処理した。該混合物を 80 で 30 時間加熱した。該反応液を rt まで冷却し、そして該混合物を攪拌しながら水 (1 L) 中に注いだ。得られた黄色沈降物をろ過し、水洗し、そしてエタノールから再結晶して、ベージュ色結晶の 2 a (32.8 g、90 % 収率) を得た。HPLC 純度 : 92%, 3.66 min (A 法) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 1.34 (s, 9 H), 6.93 (m, 1 H), 7.22 (m, 3 H), 7.47 (m, 1 H), 8.31 (dd, J=4.82, 1.75 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=7.89, 1.75 Hz, 1 H)。

【0155】

2 b . 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イルアミン :

2 a (7 . 2 g、27 mmol) を、メタノールおよび酢酸エチルの 1 : 1 混合物 (160 mL) 中に溶解した。パラジウム / 木炭 (10 %、360 mg、0 . 33 mmol) を加え、そして該混合物を水素雰囲気下 (40 Psi) で終夜撹拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) を用いてろ過しそして濃縮して、白色粉末の 2 b (7 . 2 g、100 % 収率) を得た ; HPLC 純度 : 100 %、2 . 87 分 (A 法) ; $[M+H]^+ = 243.3$ 。

【 0156 】

実施例 2

無水 THF (30 mL) 中の 2 b (2 . 42 g、10 mmol) の溶液に、THF (20 mL) 中の 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (2 . 21 g、11 mmol) の溶液を滴下した。該反応混合物を rt で 18 時間撹拌した。該溶媒を留去して、そして該粗生成物を CH₂Cl₂ 中に溶解し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (120 g、カートリッジ) によって精製した。溶媒の除去により、白色粉末の実施例 2 (4 g、90 % 収率) を得た。HPLC 純度 : 100 %、4.03 min (A 法) ; $[M+H]^+ = 446.12$; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 1.41 (s, 9H) 7.09 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.34 (m, 2 H) 7.43 (dd, J=8.25, 5.50 Hz, 1 H) 7.60 (m, 3 H) 7.81 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 9.06 (d, J=8.25 Hz, 1 H)。

10

【 0157 】

実施例 3

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロヘキシルフェニル) ウレア

20

3 a . 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 3 - イソシアネートピリジン :

CH₂Cl₂ (200 mL) 中の 2 b (7 g、29 mmol) およびジホスゲン (4 . 7 g、24 mmol) の溶液に 0 で、CH₂Cl₂ (50 mL) 中の 1,8 - ビス [ジメチルアミノ] ナフタレン (プロトンスポンジ (proton sponge)、12 . 6 g、57 mmol) の溶液を滴下した。1 時間撹拌後に、該反応混合物を rt まで昇温させた。該有機相を 0 . 5 N 塩酸 (3 x)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、および飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて洗浄した。該有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、そして真空下で濃縮して、ベージュ色固体の 3 a (7 . 8 g、100 %) を得て、このものを更に精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.38 (s, 9 H) 6.92 (m, 2 H) 7.22 (m, 2 H) 7.40 (dd, J=7.83, 1.77 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=7.83, 2.02 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1 H)。

30

【 0158 】

実施例 3

THF 中の 3 a (100 mg、0 . 36 mmol) および 4 - シクロヘキシルアニリン (72 mg、0 . 41 mmol) の溶液を、60 で 18 時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、そして該残渣をエタノールを用いてトリチュレートし、そしてろ過して、白色結晶の実施例 3 (120 mg、72 % 収率) を得た。HPLC 純度 : 100 %、2.17 min (A 法) ; $[M+H]^+ = 444.19$ 。

【 0159 】

実施例 4

1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ウレア

40

4 a . 1 - tert - ブトキシ - 4 - ニトロベンゼン :

1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (4 . 2 mL、40 mmol) を、DMF (90 mL) 中の tert - ブトキシカリウム (6 . 7 g、59 mmol) の懸濁液に加えた。該溶液は暗褐色に変化し、そして直ぐに温度上昇した。rt で 1 時間後に、該反応混合物を水 (400 mL) 中に注ぎ、そしてジエチルエーテル : ヘプタン (1 : 1、3 x 100 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (100 mL) を用いて洗浄し、そして硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒の除去により、橙色油状物の 4 a (7 . 75 g、100 % 収率) を得た ; HPLC 純度 94 %、3 . 38 分 (A 法)。化合物は、更に

50

精製することなく使用した。

【0160】

4 b . 4 - t e r t - ブトキシベンゼンアミン

2 bにおいて上記する通り、4 a (7 . 7 5 g、3 9 m m o l) から製造して、黄色油状物の4 b (6 . 3 5 g、9 9 % 収率) を得た ; H P L C 純度 : 8 9 % 純度、1 . 6 0 分 (A 法) ; $[M+H]^+ = 166.1$ 。4 b は、更に精製することなく使用した。

【0161】

実施例 4 :

実施例 3 について上記する通り、4 b および 3 a から製造して、白色粉末の実施例 4 (5 8 m g、7 2 % 収率) を得た ; H P L C 純度、1 0 0 %、4 . 0 2 分 (A 法) ; $[M+H]^+ = 434.38$ 。

【0162】

実施例 5 ~ 4 3

以下の表 1 中に例示する実施例 5 ~ 4 3 は、必須のイソシアネートが商業的に入手可能であるかどうか依存して、上記実施例 1 ~ 4 に上記する通りに製造した。

【0163】

実施例 4 4

2 - (4 - (3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェニル)酢酸メチル

4 4 a . 2 - (4 - ニトロフェニル)酢酸メチル

メタノール (5 m L) 中の 2 - (4 - ニトロフェニル)酢酸 (1 . 1 4 g、6 . 2 m m o l) の溶液に、クロロトリメチルシラン (1 . 7 m L、1 3 . 6 m m o l) を加え、そして得られた反応混合物を r t で終夜撹拌した。該溶媒を除去し、そして油状物残渣を S i O₂ クロマトグラフィー (ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用) によって精製して、白色固体の 4 4 a (1 . 0 6 g、8 7 % 収率) を得た。H P L C 純度 1 0 0 %、2 . 3 8 分 (A 法)、 $[M+H]^+ = 196.97$ 。

【0164】

4 4 b . 2 - (4 - アミノフェニル)酢酸メチル

4 4 a (1 2 4 m g、0 . 6 4 m m o l) を、メタノールおよび酢酸エチルの 1 : 1 混合物 (2 m L) 中に溶解した。パラジウム / 木炭 (1 0 %、8 0 m g、0 . 0 7 5 m m o l) を加え、そして該混合物を水素雰囲気下 (4 0 p s i) 下で 1 時間撹拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) を用いてろ過しそして濃縮して、褐色油状物の 4 4 b (1 0 4 m g、1 0 0 % 収率) を得た。H P L C 純度 1 0 0 %、0 . 8 0 分 (A 分) ; $[M+H]^+ = 166.05$ 。

【0165】

実施例 4 4 : 実施例 3 について上記する通りに、4 4 b および 3 a から製造して、オフホワイト色固体の実施例 4 4 (2 2 m g、3 7 % 収率) を得た。H P L C 純度 9 9 %、3 . 6 9 分 (A 法) ; $[M+H]^+ = 434.29$ 。

【0166】

実施例 4 5

2 - (4 - (3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェニル) - 2 - メチルプロパン酸メチル

4 5 a . 2 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル)プロパン酸

乾燥 T H F (4 m L) 中の 4 5 a (6 4 5 m g、3 . 3 m m o l) の溶液に、乾燥 T H F (1 2 m L) 中の水素化ナトリウム (4 0 0 m g、6 0 %、9 . 9 m m o l) の撹拌懸濁液を滴下した。得られた暗バラ色着色懸濁液に、ヨードメタン (0 . 5 m L、8 . 3 m m o l) を滴下し、そして該反応液を窒素下、r t で終夜撹拌した。Florisil (3 0 0 m g) を該褐色反応混合物に加え、そして該固体をセライト (登録商標) を用いてろ過して、そしてメタノール (2 0 0 m L) を用いて洗浄した。該ろ液を濃縮して黄色固体を得て、このものをメタノール (1 0 0 m L) 中に再溶解して、そして再びろ過した。該ろ液を

10

20

30

40

50

濃縮することにより、黄色固体を得て、このものを SiO_2 クロマトグラフィー（ジクロロメタン中のメタノールの勾配を使用）によって精製して、黄色固体の45a（100 mg、14%収率）を得た。HPLC純度100%，2.74 min（A法）。

【0167】

45b．2 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル)プロパン酸メチル

44aについて上記する通りに45aから製造して、白色固体の45b（478 mg、88%収率）を得た。HPLC純度100%，3.26 min（A法）。

【0168】

45c．2 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチルプロパン酸メチル：

44bについて上記する通りに45aから製造して、明ピンク色固体の44c（399 mg、100%収率）を得た。HPLC純度100%，2.13 min（A法）； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194.16$ 。

【0169】

実施例45：

実施例3について上記する通りに45cおよび3aから製造して、白色結晶の実施例45（15 mg、56%収率）を得た。HPLC純度100%，4.01 min（A法）； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462.25$ 。

【0170】

実施例46

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

46a．2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - ニトロピリジン：

無水DMF（30 mL）中の2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン（2.54 g、10 mmol）および2 - tert - ブチルフェノール（1.5 g、10 mmol）の溶液にアルゴン下で、炭酸セシウム（3.9 g、12 mmol）を加えた。得られた混合物を3時間還流し、rtまで冷却し、そして H_2O を用いて希釈した。EtOAcを用いて抽出しそして1 M HClおよびブラインを用いて洗浄した後に、該粗生成物を SiO_2 クロマトグラフィー（120 g；ヘキサン/EtOAc勾配を用いて40分間かけて溶出）によって精製して、褐色油状物の46a（1.91 g、70%収率）を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【0171】

46b．6 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

MeOH：THF（4：1の40 mL）中の46a（1.9 g、7.0 mmol）の溶液に、10% Pd - C（200 mg）を加えた。得られた混合物を水素圧（14 psi）を用いてrtで14時間水素添加した。該触媒をセライト（登録商標）のベッドを通してろ過することによって除去し、そしてエーテル中の2 N HCl溶液（7 mL）を加えた。濃縮することにより、白色固体の46bのHCl塩（1.8 g、93%収率）を得た。HPLC純度94%，3.38 min（A法）； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.17$ 。

【0172】

実施例46：

無水THF（1 mL）中の3a（28 mg、0.1 mmol）、46b（34 mg、0.12 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（0.12 mmol）の溶液をrtで14時間撹拌した。該反応混合物を総量2 mLまでMeOHを用いて希釈し、そしてプレパラティブHPLCによって精製して、無色油状物の実施例46のTF A塩（42 mg、67%収率）を得た。HPLC純度94%，4.50 min（A法）； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511.43$ ； $^1\text{H NMR}$ （500 MHz， CD_3OD ） ppm 1.38（d，18H）6.88（m，3 H）7.06（dd， $J=7.70$ ，4.95 Hz，1 H）7.18（m，4 H）7.47（t， $J=7.42$ Hz，2 H）7.68（d， $J=4.95$ Hz，1 H）8.03（dd， $J=9.35$ ，2.75 Hz，1 H）8.35（d， $J=2.20$ Hz，1 H）8.57（d， $J=7.70$ Hz，1 H）。

【0173】

実施例47：

10

20

30

40

50

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

4 7 a . 5 - ニトロ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン

4 6 a について上記する通りに 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (0 . 8 2 g、5 . 2 mmol) および 2 - フルオロメチルフェノール (0 . 8 1 g、5 mmol) から製造して、無色油状物の 4 7 a (0 . 6 6 g、4 6 % 収率) を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【 0 1 7 4 】

4 7 b . 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミン :

4 6 b について上記する通りに 4 7 a (0 . 6 6 g、2 . 3 mmol) から製造して、オフホワイト色固体の 4 7 b (0 . 5 4 g、8 3 % 収率) を得た。H P L C 純度 9 9 % , 2.86 min (A 法); $[M+H]^+ = 255.21$ 。

【 0 1 7 5 】

実施例 4 7 :

実施例 4 6 について上記する通りに 3 a (2 8 mg、0 . 1 mmol) および 4 7 b (3 4 mg、0 . 1 2 mmol) から製造して、白色固体の実施例 4 7 の T F A 塩 (2 9 mg、6 7 % 収率) を得た。H P L C 純度 98% , 4.31 min (A 法); $[M+H]^+ = 522.29$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.3 (s, 9H) 6.82 (m, 2 H) 6.97 (m, 3 H) 7.16 (m, 3 H) 7.28 (m, 2 H) 7.36 (m, 1 H) 7.42 (m, 2 H) 7.66 (m, 1 H) 7.79 (m, 1 H) 8.59 (m, 1 H)。

【 0 1 7 6 】

実施例 4 8 :

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (2 - t e r t - ブチルフェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

4 8 a . N - (2 - t e r t - ブチルフェニル) - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

無水 D M F (5 0 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (2 . 5 4 g、1 0 mmol) および N - (2 - t e r t - ブチルフェニル)ホルムアミド (2 . 3 g、1 3 mmol) の溶液に、アルゴン下で、t e r t - ブトキシカリウム (1 . 8 g、1 6 mmol) を加えた。得られた混合物を 3 時間還流し、r t まで冷却し、そして H_2O を用いて希釈した。E t O A c を用いて抽出し、そして 1 N H C l およびブラインを用いて洗浄した後に、該粗生成物を SiO_2 クロマトグラフィー (1 2 0 g、E t O A c / ヘキサン勾配 (0 ~ 1 0 0 % E t O A c を 3 0 分間) を用いて溶出) によって精製して、オフホワイト色固体の 4 8 a (1 . 1 3 g、4 2 % 収率) を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【 0 1 7 7 】

4 8 b . N - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェニル)ピリジン - 2 , 5 - ジアミン

4 6 b について上記する通りに 4 8 a (1 . 1 3 g、4 . 1 mmol) から製造して、オフホワイト色固体の 4 8 b の H C l 塩 (1 . 0 5 g、9 2 % 収率) を得た。H P L C 純度 92% , 3.17 min (A 法); $[M+H]^+ = 242.16$ 。

【 0 1 7 8 】

実施例 4 8 :

実施例 4 6 について上記する通りに 3 a (2 8 mg、0 . 1 mmol) および 4 8 b (3 4 mg、0 . 1 2 mmol) から製造して、褐色油状物の実施例 4 8 の T F A 塩 (3 4 mg、5 4 % 収率) を得た。H P L C 純度 98% , 4.34 min (A 法); $[M+H]^+ = 510.39$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.39 (d, 18 H) 6.86 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.15 (m, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.44 (m, 3 H) 7.68 (m, 2 H) 7.92 (m, 1 H) 8.33 (m, 1 H) 8.52 (m, 1 H)。

【 0 1 7 9 】

実施例 4 9 :

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (2 - (ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

49a . N - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ホルムアミド

ギ酸 (50 mL) 中の 2 - トリフルオロメチルアニリン (26 g、62 mmol) の溶液を 1 時間還流し、氷上にそそぎ、そしてエーテルで抽出して、白色固体の 49a (28.9 g、95% 収率) を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【0180】

49b . 5 - ニトロ - N - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2 - アミン

48a について上記する通りに 49a (1.14 g、6 mmol) および 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (2.54 g、10 mmol) から製造して、黄色固体の 49b (0.6 g、42% 収率) を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

10

【0181】

49c . N2 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2,5 - ジアミン :

46b について上記する通りに 49b (0.6 g、4.2 mmol) から製造して、粗 HCl 塩を得た。MeOH / ジエチルエーテルから再結晶することにより、オフホワイト色固体の 49c の HCl 塩 (0.42 g、69% 収率) を得た。HPLC 純度 95%, 2.74 min (A 法); $[M+H]^+ = 254.09$ 。

【0182】

実施例 49 :

実施例 46 について上記する通りに 3a および 49c から製造して、褐色油状物の実施例 49 の TFA 塩 (40 mg、63% 収率) を得た。HPLC 純度 94%, 4.10 min (A 法); $[M+H]^+ = 522.31$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.39 (s, 9 H) 6.84 (m, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.18 (m, 4 H) 7.48 (m, 1 H) 7.62 (m, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 7.80 (m, 1 H) 7.93 (m, 2 H) 8.37 (m, 1 H) 8.55 (m, 1 H)。

20

【0183】

実施例 50 :

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (フェニルアミノ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

50a . 5 - ニトロ - N - フェニルピリジン - 2 - アミン

無水 DMF (20 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (2.54 g、10 mmol)、アニリン (1.0 g、11 mmol) およびトリエチルアミン (1.1 g、11 mmol) の溶液をアルゴン下で、14 時間還流した。該 DMF を真空下で除去した。次いで、該残渣を EtOAc 中に溶かし、そして 1 N HCl およびブラインを用いて洗浄した。次いで、該粗生成物を SiO_2 クロマトグラフィー (120 g、EtOAc / ヘキサン (0 ~ 70% EtOAc を 25 分間) を用いて溶出) によって精製して、黄色固体の 50a (1.8 g、42% 収率) を得た。

30

【0184】

50b . N2 - フェニルピリジン - 2,5 - ジアミン

49c について上記する通りに 50a (1.5 g、7 mmol) から製造して、褐色固体の 50b (1.27 g、80% 収率) を得た。HPLC 純度 93%, 2.10 min (A 法); $[M+H]^+ = 186.23$ 。

40

【0185】

実施例 50 :

実施例 46 について上記する通りに 3a (28 mg、0.1 mmol) および 50b (34 mg、0.12 mmol) から製造して、褐色油状物の実施例 50 の TFA 塩 (26 mg、46% 収率) を得た。HPLC 純度 94%, 3.93 min (A 法); $[M+H]^+ = 454.17$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.34 (s, 9H) 6.68 (m, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 6.99 (m, 1 H) 7.06 (m, 2 H) 7.12 (m, 2 H) 7.25 (m, 2 H) 7.36 (m, 3 H) 7.73 (m, 1 H) 7.96 (m, 2 H) 8.17 (m, 1 H) 8.47 (m, 1 H) 9.48 (m, 1 H) 10.21 (m, 1 H)。

【0186】

実施例 51 :

50

1 - (5 - t e r t - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

実施例 3 について上記する通りに 3 a (28 mg、0.1 mmol) および 5 - t e r t - ブチルイソキサゾール - 3 - アミン (21 mg、1.5 mmol) から製造した。該粗生成物をプレパラティブ H P L C によって精製することにより、白色固体の実施例 5 1 (9.5 mg、24 % 収率) を得た。H P L C 純度 98%, 4.23 min (A 法); $[M+H]^+ = 409.18$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.29 (s, 9H) 1.37 (s, 9H) 6.01 (m, 8 H) 6.82 (m, 14 H) 6.92 (m, 15 H) 7.23 (m, 2 H) 7.48 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 7.96 (m, 1 H) 8.65 (m, 1 H) 9.52 (m, 1 H)。

【0187】

10

実施例 5 2 :

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ウレア

実施例 3 について上記する通りに 3 a (28 mg、0.1 mmol) および 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - アミン (24 mg、1.5 mmol) から製造した。該粗生成物をプレパラティブ H P L C によって精製することにより、発泡体の実施例 5 2 (18 mg、41 % 収率) を得た。H P L C 純度 97%, 3.97 min (A 法); $[M+H]^+ = 431.14$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.29 (s, 9H) 6.81 (m, 1 H) 7.01 (m, 1 H) 7.15 (m, 2 H) 7.41 (m, 1 H) 7.62 (m, 1 H) 7.77 (m, 2 H) 8.29 (m, 1 H) 8.39 (m, 1 H) 8.52 (m, 1 H) 8.60 (m, 1 H)。

20

【0188】

実施例 5 3

1 - (3 - (3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレイド)フェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

5 3 a . 1 - (3 - アミノフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

5 - メチル - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルを、米国特許第 6,020,357 号中の実施例 169 (頁 64) 中に記載する通りに製造した。メタノール (5 mL) 中の 5 - メチル - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (275 mg、1.0 mmol) 中の溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (900 mg、4.0 mmol) を加え、そして得られた反応混合物を 3 時間還流した。該反応液を周囲温度まで冷却し、そして飽和炭酸水素ナトリウム (5 mL) を加えた。該懸濁液を 1 時間攪拌し、ブフナーろうと上で 2 番ろ紙を通してろ過し、そして該ろ液を酢酸エチル (15 mL) を用いて 2 回抽出した。該酢酸エチル抽出物を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして留去して、明黄褐色ガラス状固体の 5 3 a (209 mg、85 % 収率) を得た。H P L C 純度 93%, 1.99 min (C 法); $[M+H]^+ = 246.17$ 。

30

【0189】

実施例 6 3 : 実施例 3 について上記する通りに 3 a および 5 3 a から製造した。生成物を、プレパラティブ H P L C によって精製して、ベージュ色固体の実施例 5 3 (36 mg、71 % 収率) を得た。H P L C 純度 99 % (B 法), 8.48 min (C 法); $[M+H]^+ = 514.34$ 。

40

【0190】

実施例 5 4

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - (2' - N, N - ジメチルアミノメチルフェニル))ウレア

5 4 a . 4 - (2' - N, N - ジメチルアミノメチルフェニル) - 2 - フルオロアニリン

T H F (80 mL) 中の 2 - ホルミルフェニルボロン酸 (5 g、33 mmol) の溶液に、4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン (4.2 g、22 mmol) および炭酸ナトリウ

50

Δ (2 M、80 mL) を加え、次いで窒素を 10 分間バブルした。Pd (PPh₃)₄ (1 . 54 g、1 . 33 mmol) を加えた後に、得られた混合物を窒素下で 4 時間還流した。該 THF 層を分離し、そしてシリカゲルのパッドを通してろ過した。該パッドを THF を用いて洗浄して、THF 中の 4 - (2' - ホルミルフェニル) - 2 - フルオロアニリン溶液 (80 mL) を得た。該ろ液 (総計 80 mL からの 15 mL) に、Me₂NH · HCl (0 . 68 g、8 . 3 mmol) を加え、そして得られた混合物を 2 時間還流した。該混合物を r t まで冷却し、そして MeOH (5 mL) を加え、続いて NaBH₄ (0 . 32 g、8 . 3 mmol) を加えた。50 で 1 時間攪拌後に、該混合物を r t まで冷却し、そして 1 N HCl を用いて pH 1 までクエンチした。該水層を分離し、50 % NaOH を用いて pH 12 まで中和し、そして EtOAc を用いて抽出した。該 EtOAc 層を MgSO₄ を用いて乾燥し、濃縮し、そして SiO₂ クロマトグラフィー (EtOAc を用いて溶出) によって精製して、54a (0 . 89 g、88 % 収率) を得た。[M+H]⁺ = 245.2; ¹H NMR (CDCl₃) 7.49 (dd, J = 8.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 3 H), 7.14 (dd, J = 12.1 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (bs, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.17 (s, 6H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) -136.19。試料を最少量のメタノール中に溶解し、そしてジエチルエーテル中の 1 . 0 M HCl (2 . 2 当量) を加え、続いて該溶媒を減圧下で除去することによって、この物質をピス - HCl 塩に変換した。

10

【 0 1 9 1 】

実施例 5 4

20

実施例 5 3 について上記する通りに、トリエチルアミン (4 当量) を加えて、3a および 54a から製造して、無色固体の実施例 5 4 (16 mg、26 % 収率) を得た。HPLC 純度 99 % , 7.32 min (C 法); [M+H]⁺ = 513.28。

【 0 1 9 2 】

実施例 5 5

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) ウレア

55a . 4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン

THF (100 mL) 中の 2 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン (10 . 0 mL、91 mmol) およびモルホリン (17 . 4 mL、200 mmol) の溶液を、RT で窒素下、2 時間攪拌した。該溶媒を除去し、そして該残渣を EtOAc および水の間で分配した。該有機相をブラインを用いて洗浄し、MgSO₄ を乾燥し、そして濃縮した。得られた固体を SiO₂ クロマトグラフィー (20 % ~ 50 % EtOAc / ヘキサンを使用) によって精製して、4 - フルオロ - 2 - モルホリノニトロベンゼン (18 . 1 g) および 55a (1 . 81 g、8 % 収率) を得た; [M+H]⁺ = 227.10。

30

【 0 1 9 3 】

55b . 2 - フルオロ - 4 - モルホリノベンゼンアミン

MeOH (100 mL) 中の 55a (1 . 8 g、8 mmol) の溶液に、10 % Pd / C (94 mg) を得た。該混合物を水素雰囲気 (45 psi) 下に 2 . 5 時間置いた。該混合物を、MeOH ですすぎながらセライト (登録商標) 通してろ過し、そして濃縮して固体の 55b (1 . 51 g、97 % 収率) を得た。[M+H]⁺ = 197.10。

40

【 0 1 9 4 】

実施例 5 5 :

実施例 5 3 について上記する通りに 3a および 55b から製造して、黄褐色固体の実施例 5 5 (34 mg、58 % 収率) を得た。HPLC 純度 98%, 8.04 min (C 法); [M+H]⁺ = 465.33。

【 0 1 9 5 】

実施例 5 6

1 - (4 - tert - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) ウレア

50

56a. 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 6 - クロロピリジン - 3 - イルアミン
DMF (10 mL) 中の N - クロロスクシンイミド (556 mg、4.2 mmol) の
溶液を、DMF (15 mL) 中の 2b (960 mg、4.0 mmol) の溶液に r t で加
えた。該反応液を 40 で 30 分間加熱した。該反応混合物を r t まで冷却し、そして飽
和チオ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 溶液 (100 mL) を用いてクエンチした。該
混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、そして該有機相をチオ硫酸ナトリウム水
溶液およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。該溶媒を減圧下で除去
し、そして暗赤色油状物を SiO_2 クロマトグラフィー (0 ~ 40 % ヘキサン / 酢酸エチ
ルの連続勾配) によって精製して、オフホワイト色固体の 56a (746 mg、68 % 収
率) を得た。HPLC 純度 100 %, 3.52 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.11$; $^1\text{H NMR}$ (500
MHz, CDCl_3): 7.41 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.11 (t, 1H, J =
7.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.
1 Hz), 3.91 (s, 1H), 1.39 (s, 9H). 10

【0196】

56b. 1 - t e r t - ブトキシ - 4 - イソシアネートベンゼン
 CH_2Cl_2 (90 mL) 中の 56a (3.16 g、19.1 mmol) およびクロロ
ギ酸トリクロロメチル (1.8 mL、15.3 mmol) の溶液に 0 で、 CH_2Cl_2
(65 mL) 中の 1,8 - ビス[ジメチルアミノ]ナフタレン (プロトンスポンジ、8.2
0 g、38.2 mmol) を滴下ろうとで加えた。添加が完結後に、黄色溶液を 0 で 1
時間攪拌した。該反応混合物を 0.5 N HCl (2 × 100 mL)、飽和 NH_4Cl 溶
液 (100 mL) で洗浄し、そして該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去に
より、液体の生成物および固体の残留プロトンスポンジの琥珀色混合物を得た。該固体を
ろ過 (乾燥ジエチルエーテルを使用) によって除去して、ろ過を完結させた。濃縮により
、琥珀色油状物の 56b (3.0 g、82 % 収率) を得た; HPLC 純度 > 95%. 20

【0197】

実施例 56

1 ドラムバイアル内の THF (0.2 mL) 中の 56a (25 mg、0.091 mmol)
および 56b (26 mg、0.14 mmol) を、80 まで 2 時間加熱した。該溶媒
を減圧下で除去し、そして該残留油状物を SiO_2 クロマトグラフィー (12 g; ヘキサ
ン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって精製して、白色固体の実施例 56 (33
mg、78 % 収率) を得た。HPLC 純度 100 %, 4.25 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.3$
3; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.31 (s, 9 H) 1.38 (s, 9 H) 6.87 (dd, J=7.97, 1
.65 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.04 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.19 (m, 2 H) 7.3
4 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 7.47 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=9.10 Hz, 1 H); 1
 ^3C (500 MHz, CD_3OD) (ppm) 153.69, 152.56, 152.39, 150.74, 141.53, 139.71, 134
.58, 129.91, 127.20, 126.95, 124.91, 124.53, 123.94, 123.15, 120.02, 118.18, 78.
32, 34.30, 29.97, 27.89. 30

【0198】

実施例 57

1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)
- 6 - シアノピリジン - 3 - イル)ウレア 40
57a. 6 - プロモ - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン
DMF (20 mL) 中の N - プロモスクシンイミド (2.32 g、13.0 mmol)
の溶液を、DMF (25 mL) 中の 2b (2.76 g、11.4 mmol) の溶液に - 2
0 で加えた。該反応液は素早く暗赤色に変化した。5 分後の HPLC 分析は、該反応が
完結したことを示した。該反応液を、新たに調製したチオ硫酸ナトリウム溶液 (40 mL
、10 % 水溶液) でクエンチした。該不均一な混合物を r t まで昇温させ、水 (60 mL
) を用いて希釈した。該固体をろ過し、水洗し、そして減圧下で終夜乾燥して、褐色固体
の 57a (3.82 g、96 % 収率) を得た。HPLC 純度 100 %, 3.60 min (A 法)
; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.14$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.40 (s, 9 H), 3.91 (s, 2 H), 6. 50

93 (m, 2 H), 7.00 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=7.73 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=7.73 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.07 Hz, 1 H)。

【0199】

57b. 6 - シアノ - 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

ジオキサン (16 mL) 中の 57a (1.0 g、3.1 mmol)、シアン化銅 (1.12 g、12.5 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (114 mg、0.12 mmol)、1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロンセン (276 mg、0.5 mmol) およびテトラブチルアンモニウムクロリド (486 mg、3.1 mmol) の混合物を、105 で 4.5 時間加熱した。該混合物を rt まで冷却し、エーテル (50 mL) を用いて希釈し、セライト (登録商標) を用いてろ過し、そして濃縮して黄色発泡体 (1.35 g) を得た。該発泡体を、ヘプタン中の 30 % 酢酸エチルから再結晶して、褐色粉末の 57b (754 mg、91 % 収率) を得た。HPLC 純度 98%, 3.4 min (A 法); $[M+H]^+ = 268.13$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.36 (s, 9 H), 4.53 (s, 2 H), 6.96 (dd, J=7.97, 4.12 Hz, 2 H), 7.17 (t, J=7.42 Hz, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.44 (d, J=7.70 Hz, 1 H)。

10

【0200】

実施例 57:

実施例 56 について上記する通りに 57b および 56b から製造して、白色固体の実施例 57 (18 mg、36 % 収率) を得た。HPLC 純度 100 %, 4.11 min (A 法); $[M+H]^+ = 459.38$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.31 (s, 9 H) 1.38 (s, 9 H) 6.92 (dd, J=7.97, 1.37 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.24 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 8.76 (d, J=8.25 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 154.56, 154.43, 153.50, 152.47, 143.19, 135.75, 131.10, 128.87, 128.59, 126.83, 126.65, 126.47, 126.00, 125.07, 122.04, 121.41, 118.44, 79.78, 35.76, 31.45, 29.30。

20

【0201】

実施例 58

1 - [2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル)ウレア

58a. 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン 2a について上記する通りに 2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン (5.2 g、28 mmol) および 2 - tert - ブチルフェノール (4.9 mL、32 mmol) から製造して、褐色結晶の 58a (6.7 g、80 % 収率) を得た。HPLC 純度 96%, 3.85 min (A 法); $[M+H]^+ = 303.2$ 。

30

【0202】

58b. 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミン

酢酸エチルおよびメタノールの 1 : 1 混合物 (6 mL) 中の 58a (580 mg、1.9 mmol) の溶液に、パラジウム / 木炭 (10 重量%, 300 mg、0.28 mmol) を加えた。該混合物を水素雰囲気下 (40 psi) で攪拌した。30 分後に、該溶液をセライト (登録商標) を用いてろ過し、そして得られた溶液を濃縮して、暗油状物の 58b (500 mg、96 % 収率) を得た。該化合物をいずれの更に精製することなく、次の工程に使用した; $[M+H]^+ = 273.21$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.43 (m, 9 H), 3.58 (m, 3 H), 6.33 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 7.17 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.25 Hz, 1 H)。

40

【0203】

実施例 58

実施例 56 について上記する通りに、58b および 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造して、白色固体の実施例 58 (50 mg、65 % 収率) を得た。HPLC 純度 88%, 4.27 min (A 法); $[M+H]^+ = 476.20$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) pp

50

m 1.30 (s, 9 H) 3.54 (s, 3 H) 6.43 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.84 (m, 2 H) 7.12 (m, 4 H) 7.30 (d, J=8.74 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=8.74 Hz, 1 H)。

【0204】

実施例 59

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - (メチルチオ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブチルフェニル)ウレア

59a. 6 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - オール
ヨウ化ナトリウム (10.6 g、71 mmol) を、光から防止するためにアルミ箔で覆った容器内のアセトニトリル (80 mL) 中の 58a (4.26 g、14 mmol) の緑色溶液に加え、続いてクロロトリメチルシラン (8.9 mL、71 mmol) および水 (0.4 mL、21 mmol) を加えた。該黄色 - 橙色混合物を、暗中で終夜還流した。HPLC 分析は、ある量の出発ピリジンがなお存在するが、分解もまた生じていると考えられることを示した。該反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (30 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮して黄色油状物を得た。該油状物を SiO₂ クロマトグラフィー (120 g; CH₂Cl₂ を用いてロードし、そしてヘキサン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって精製して、黄色ろう状固体の 59a (2.34 g、58% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.66 min (A 法); [M+H]⁺ = 289.17; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.42 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.33 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 1.37 (s, 9H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (ppm), 163.87, 155.70, 150.61, 142.05, 139.87, 127.86, 126.83, 125.98, 122.98, 104.62, 34.68, 30.17。

【0205】

59b. 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

2, 4, 6 - トリメチルピリジン (1.6 mL) を、オキシ塩化リン (3.2 mL) 中の 59a (2.32 g、80 mmol) 中に 0 で滴下した。該反応混合物を 130 で 20 時間加熱した。該反応液を ~ 70% の変換 (HPLC によって測定) で停止させた。該暗褐色溶液を攪拌しながら水 (40 mL) 中にそそぎ、そして 15 分間攪拌した。該褐色沈降物をろ過し、風乾し、そして SiO₂ クロマトグラフィー (120 g、CH₂Cl₂ を用いてロードし、そしてヘキサン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって精製して、琥珀色油状物の 59b (1.91 g、77% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.95 min (A 法); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.36 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 1.36 (s, 9H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (ppm), 155.30, 153.23, 150.87, 141.45, 137.72, 133.22, 127.59, 126.91, 125.79, 123.04, 118.39, 34.60, 30.25。

【0206】

59c. 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - メチルスルファニル - 3 - ニトロピリジン:

CH₂Cl₂ (1.0 mL) 中の 59b (146 mg、0.48 mmol) を、チオメトキシナトリウム (27 mg、0.38 mmol) を用いて処理し、そして rt で 72 時間攪拌した。HPLC は、~ 40% の 59b が残っていることを示した。更なる 0.5 当量のチオメトキシナトリウム (18 mg、0.24 mmol) を加えた。rt で更に 4 時間後に、更なる 0.5 当量のチオメトキシナトリウム (18 mg、0.24 mmol) を加え、そして該反応液を rt で終夜攪拌した。該反応混合物を SiO₂ クロマトグラフィー (12 g、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を用いて溶出) によって直接に精製して、褐色油状物の 59c (110 mg、72% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 4.15 min (A 法); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.26 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 10.0 Hz, J = 1.7 Hz), 7.18 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 1.7 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 2.09 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (ppm)

, 165.69, 155.72, 151.15, 141.71, 135.18, 129.53, 127.25, 126.34, 125.35, 124.01, 115.28, 34.62, 30.33, 13.12。

【0207】

59d. 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - (メチルチオ)ピリジン - 3 - アミン

58bについて上記する通りに59c (110 mg、0.346 mmol) から製造して、赤色固体の59d (92 mg、92%収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.49 min (A法); $[M+H]^+$ = 289.2; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 7.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.77 (br, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) (ppm), 152.71, 151.43, 143.61, 141.02, 127.94, 126.85, 126.36, 123.89, 123.81, 123.02, 116.80, 34.62, 30.45, 13.77。 10

【0208】

実施例 59

実施例 56 について上記する通りに、59d および 4 - tert - ブチルフェニルイソシアネートから製造して、明褐色固体の実施例 59 (56 mg、95%収率) を得た; HPLC 純度 96%, 4.55 min (A法); $[M+H]^+$ = 464.37。

【0209】

実施例 60

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - (メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア 20

60a. 6 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

メチルアミン (280 μ L、0.56 mmol) を、0 の 1,4 - ジオキサン (1 mL) 中の 59b (157 mg、0.51 mmol) の溶液中に 1 時間かけて加え、そして得られた反応混合物を rt で攪拌した。72 時間後に、出発クロリドの 40% が HPLC によれば残っていた。更なる 1.1 当量のメチルアミンを、-10 で 30 分間かけて加えた。該反応液を rt まで昇温させ、30 分間攪拌し、次いで水 (1 mL) を用いて希釈し、そして酢酸エチル (3 \times 1 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (1 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮して黄色油状物を 30 得た。該油状物を SiO_2 クロマトグラフィー (12 g; ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用) によって精製して、黄色油状物の 60a (94 mg、61%収率) を得た。HPLC 純度 100%, 3.76 min (A法); $[M+H]^+$ = 302.24。

【0210】

60b. 6 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - N2 - メチルピリジン - 2,5 - ジアミン

58bについて上記する通りに60aから製造して、桃色固体の60b (85 mg、89%収率) を得た。HPLC 純度 89%, 2.71 min (A法); $[M+H]^+$ = 272.2; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.42 (s, 9 H) 2.71 (s, 3 H) 6.01 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.06 (m, 2 H) 7.14 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 40 ; ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 153.34, 152.02, 150.34, 140.56, 127.67, 126.93, 126.52, 123.39, 121.89, 99.47, 34.68, 30.37, 29.84。

【0211】

実施例 60

実施例 56 について上記する通りに (溶媒の除去後に、残渣を温メタノール (0.5 mL) 中に溶解し、そして冷蔵庫中、4 で終夜冷却することを除く)、60b および 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。オフホワイト色固体の実施例 60 (14 mg、27%収率) を、ろ過によって単離した。HPLC 純度 94%, 3.99 min (A法); $[M+H]^+$ = 475.32; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 1.33 (s, 9 H) 3.33 (s, 3 H) 6.09 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 6.22 (m, J=4.95 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=8.25, 1.10 50

Hz, 1 H) 7.06 (td, J=7.42, 1.65 Hz, 1 H) 7.18 (td, J=7.42, 1.65 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.35 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H)。

【 0 2 1 2 】

実施例 6 1

1 - (4 - t e r t - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)ウレア

6 1 a . 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン

五塩化リン (2 . 4 g、1 1 m m o l) を、スクリュウキャップバイアル内のオキシ塩化リン (5 m L) 中の 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 . 2 g、1 4 m m o l) の熱い (4 5 ~ 6 0) 溶液に加えた。該バイアルをキャップし、そして該混合物を 1 2 5 で終夜加熱した。該反応液を r t まで冷却し、そして該揮発物を減圧下で除去した。該ペーストを氷 (~ 4 g) およびクロロホルム (6 m L) を用いてクエンチした。該黒色沈殿物をろ過し、そして該混合物をクロロホルム (5 x 6 m L) を用いて抽出し、そして該クロロホルム抽出物を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、シリカゲル (1 0 g) (クロロホルム、および酢酸エチル / クロロホルム (5 %)) を使用) を通してろ過し、そして濃縮して橙色固体の 6 1 a (1 . 8 g、7 2 % 収率) を得た。H P L C 純度 9 3%, 2.21 min (A 法)。¹H NMR (CDCl₃) (ppm) 2.47 (s, 3 H) 8.05 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=1.65 Hz, 1 H)、および ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) (ppm), 17.49, 13 3.82, 134.39, 140.49, 144.17, 152.71。該油状物は直ちに使用した。

10

20

【 0 2 1 3 】

6 1 b . 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン

6 1 a (5 0 0 m g、2 . 9 m m o l)、炭酸カリウム (9 4 0 m g、6 . 8 m m o l) および 2 - t e r t - ブチルフェノール (7 0 0 μ L、4 . 6 m m o l) の混合物を、ジオキサン (5 m L) 中、1 0 5 で 3 日間攪拌した。該混合物を r t まで冷却し、水 (1 0 m L) を加え、そして該混合物をヘプタン (5 m L) および酢酸エチル (2 x 5 m L) を用いて抽出した。該有機相を合わせて水 (5 m L) およびブライン (5 m L) を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、シリカゲル (1 0 g、ヘプタン中の 2 0 % 酢酸エチルを用いて溶出) を通してろ過し、そして濃縮して黄色油状物 (1 . 0 8 g) を得た。該油状物を S i O₂ クロマトグラフィー (4 0 g、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配 30 を使用) によって精製して、黄色油状物の 6 1 b (5 6 5 m g、6 8 % 収率) を得た。H P L C 純度 9 6%, 3.85 min (A 法); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.38 (s, 9 H) 2.3 8 (s, 3 H) 6.92 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.47 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=9.90, 1.65 Hz, 2 H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (ppm), 154.12, 151.94, 151.45, 141.61, 135.56, 134.37, 128.14, 127.55, 126.83, 125.39, 123.12, 34.62, 30.19, 17.15。

30

【 0 2 1 4 】

6 1 c . 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 5 - メチルピリジン - 3 - アミン

5 8 b について上記する通りに 6 1 b (1 9 9 m g、0 . 6 9 5 m m o l) から製造して、白色固体の 6 1 c (1 6 9 m g、9 5 % 収率) を得た; H P L C 純度 1 0 0 % 純度, 3.04 min (A 法); [M+H]⁺ = 257.18. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.41 (m, 2H), 7 . 18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.86 (br, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (ppm), 153.21, 150.08, 140.76, 135.88, 131.60, 128.71, 127.23, 126.87, 123.89, 123.19, 121.85, 34.68, 30.39, 17.63。

40

【 0 2 1 5 】

実施例 6 1 :

実施例 5 6 について上記する通りに 6 1 c から製造して、無色固体の実施例 6 1 (2 8 m g、8 1 % 収率) を得た; H P L C 純度 9 9 %, 4.24 min (A 法); [M+H]⁺ = 460.28; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 1.40 (s, 9 H) 2.29 (s, 3 H) 6.82 (dd, J=7.70, 1.6 5 Hz, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.20 (m, 3 H) 7.47 (dd, J=7.97, 1.92 Hz, 1 H) 7.51 (d,

50

$J=1.65$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=9.35$ Hz, 2 H) 8.45 (d, $J=1.65$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 155.14, 154.86, 153.26, 145.84, 143.23, 140.32, 139.94, 130.49, 130.35, 128.87, 128.65, 126.41, 126.16, 124.41, 123.15, 121.47, 35.98, 31.51, 18.18.

【0216】

実施例 6 2

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

6 2 a . 2 , 5 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン

6 1 a について上記する通りに 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (2 . 5 g、14 mmol) から製造して、黄色固体の 6 2 a (1 . 83 g、66 % 収率) を得た。HPLC 純度 94%, 2.41 min (A 法); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (ppm) 8.25 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 8.61 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) (ppm), 133.82, 138.19, 141.45, 146.02, 151.23.

【0217】

6 2 b . 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

6 1 b について上記する通りに 6 2 a (500 mg, 2 . 6 mmol) から製造して、黄色油状物の 6 2 b (748 mg、94 % 収率) を得た。HPLC 純度 87%, 4.06 min (A 法); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.37 (s, 9 H) 6.92 (m, 1 H) 7.23 (m, 2 H) 7 . 49 (m, 1 H) 8.30 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 8.38 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (ppm), 154.43, 151.01, 150.52, 141.67, 134.95, 134.35, 127.74, 126.97, 125.92, 124.94, 123.14, 34.62, 30.23.

【0218】

6 2 c . 2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - クロロピリジン - 3 - アミン:

亜鉛末 (2 . 4 g、36 . 7 mmol) を、メタノール (15 mL) 中の 6 2 b (557 mg、1 . 8 mmol) および塩化アンモニウム (490 mg、9 . 2 mmol) の混合物に加えた。該混合物はわずかに温まり、そして亜鉛粒子の間に白色固体が形成した。該混合物を 5 時間攪拌し、次いでセライト (登録商標) を通してろ過し、このものをメタノールで洗浄してろ過を完結させた。該溶媒を除去して灰色固体 (489 mg) を得て、このものを CH_2Cl_2 (10 mL) 中に懸濁し、そして 0 . 45 μm グラスファイバーフィルターを通してろ過して残留 Zn を除去した。該溶媒の除去後に、ベージュ色固体の 6 2 c (451 mg、90 % 収率) を得た。HPLC 純度 99 %, 3.69 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.20$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.39 (s, 9 H) 4.05 (s, 2 H) 6.92 (d, $J=7.97$, 1.37 Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.14 (td, $J=7.56$, 1.37 Hz, 1 H) 7.21 (td, $J=7.70$, 1.65 Hz, 1 H) 7.44 (dd, $J=7.70$, 1.65 Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) ppm 152.38, 150.32, 141.10, 133.60, 132.71, 127.37, 126.93, 125.94, 124.64, 122.64, 121.08, 34.64, 30.43.

【0219】

実施例 6 2 :

実施例 5 6 について上記する通りに 6 2 c から製造して、実施例 6 2 (20 mg、53 % 収率) を得た。HPLC 純度 98%, 4.53 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.2$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.20 (s, 9 H) 6.68 (d, $J=7.51$ Hz, 1 H) 7.01 (m, 4 H) 7.30 (d, $J=7.51$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H).

【0220】

実施例 6 3

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブチルフェニル)ウレア

6 3 a . 5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

6 1 a について上記する通りに 5 - プロモ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロピリジン (3 . 13 g、14 mmol) から製造して、暗色固体の 6 3 a (2 . 22 g、65 % 収率)

を得た。H P L C 純度 91%, 2.54 min (A 法); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (ppm) 8.38 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) (ppm) 118.8, 136.51, 138.21, 142.11, 153.46。

【0221】

63b. 5 - ブロモ - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン:

61bについて上記する通りに63a (1.0 g、4.2 mmol) から製造して、黄色油状物の63b (1.42 g、96%収率) を得た。H P L C 純度 80%, 4.1 min (A 法); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (ppm) 1.36 (s, 9 H) 6.92 (dd, $J=7.42$, 1.92 Hz, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.49 (dd, $J=6.87$, 2.47 Hz, 1 H) 8.38 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (ppm) 154.85, 152.75, 150.95, 141.67, 137.58, 127.74, 126.97, 125.94, 123.12, 120.54, 111.90, 34.64, 30.23。 10

【0222】

63c. 5 - ブロモ - 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

62cについて上記する通りに63b (902 mg、2.6 mmol) から製造して、ベージュ色固体の63c (737 mg、89%収率) を得た; H P L C 純度 91%, 3.75 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.17$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.38 (s, 9 H) 4.03 (s, 2 H) 6.91 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 7.21 (m, 1 H) 7.43 (dd, $J=7.70$, 1.65 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) ppm 152.28, 150.73, 141.08, 135.94, 134.63, 133.11, 127.41, 126.95, 124.68, 123.75, 122.64, 34.66, 30.43。 20

【0223】

63d. 5 - アミノ - 6 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ニコチノニトリル

ジオキササン (11 mL) 中の63c (676 mg、2.1 mmol)、シアン化銅 (I) (755 mg、8.4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (77 mg、0.08 mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (187 mg、0.34 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (330 mg、2.1 mmol) の混合物を、105 で終夜加熱した。該混合物をrtまで冷却し、エーテル (50 mL) を用いて希釈し、セライト (登録商標) およびシリカ (3 g) を通してろ過し、そして濃縮して褐色固体 (883 mg) を得た。該固体を SiO_2 クロマトグラフィー (40 g) によって精製して、黄色固体の63d (472 mg、84%) を得た。H P L C 純度 95%, 3.37 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268.15$; ^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.35 (s, 9 H) 4.26 (s, 2 H) 6.95 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.20 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.25 (t, $J=7.42$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) ppm: 154.22, 151.27, 141.40, 139.75, 131.98, 127.57, 127.03, 125.53, 123.53, 121.69, 117.38, 104.08, 34.60, 30.47。 30

【0224】

実施例 63

実施例 56 について上記する通りに63d および 4 - t e r t - ブチルフェニルイソシアネートから製造して、実施例 63 (3 mg、11%収率) を得た。H P L C 純度 100%, 4.43 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.3$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.12 (s, 9 H) 1.17 (s, 9 H) 6.74 (d, $J=6.83$ Hz, 1 H) 7.05 (m, 2 H) 7.18 (m, 4 H) 7.32 (d, $J=7.51$ Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H)。 40

【0225】

実施例 64 ~ 75

以下の表 3 中に例示する実施例 64 ~ 75 は、実施例 56 ~ 63 と同じ様式で製造した。

【0226】

実施例 76

1 - (2 - (2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

76a. 2 - (2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ) - 3 - 50

ニトロピリジン

2 a について上記する通りに、2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (4 . 9 g、3 1 m m o l) および 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - オール (5 . 3 m L、4 6 m m o l) から製造して、褐色結晶の 7 6 a (6 . 5 g、7 3 % 収率) を得た。H P L C 純度 96%, 3.13 min (A 法); $[M+H]^+ = 287.16$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.38 (dd, 1H, $J=1.7Hz$, $J=5.0Hz$), 8.31 (dd, 1H, $J = 5.0 Hz$, $J=1.7Hz$), 7.12 (dd, 1H, $J = 10.0 Hz$, $J=5.0Hz$), 7.05 (d, 1H, $J=5.0Hz$), 7.00 (d, 1H, $J = 10.0 Hz$), 6.86 (t, 1H, $J = 10.0 Hz$), 3.05 (s, 2H), 1.39 (s, 6H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) (ppm), 15 5.42, 151.76, 150.16, 136.03, 135.40, 134.04, 129.76, 122.60, 121.06, 120.37, 11 8.07, 88.40, 43.07, 27.98.

10

【 0 2 2 7 】

7 6 b . 2 - (2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イルオキシ) ピリジン - 3 - アミン

5 8 b について上記する通りに、7 6 a (3 . 2 7 g、1 1 . 4 m m o l) から製造して、オフホワイト色固体の 7 6 b (2 . 7 8 g、9 7 % 収率) を得た。H P L C 純度 1 0 0 % , 2.29 min (A 法); $[M+H]^+ = 257.17$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 7.53 (d, 1H, $J=5.0Hz$), 6.97 (d, 2H, $J = 10.0 Hz$), 6.95 (d, 1H, $J = 5.0 Hz$), 6.80 (m, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.44 (s, 6H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) (ppm), 151.60 , 150.18, 137.70, 135.60, 131.52, 129.47, 121.77, 121.30, 120.96, 120.27, 119.02 , 87.80, 43.19, 28.08.

20

【 0 2 2 8 】

実施例 7 6 :

実施例 5 6 について上記する通りに 7 6 b から製造して、白色固体の実施例 7 6 (5 2 m g、8 9 % 収率) を得た。H P L C 純度 96%, 3.94 min (A 法); $[M+H]^+ = 460.24$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.38 (s, 6 H) 3.07 (s, 2 H) 6.85 (t, $J=7.70 Hz$, 1 H) 6.96 (d, $J=7.70 Hz$, 1 H) 7.03 (m, 2 H) 7.18 (d, $J=8.80 Hz$, 2 H) 7.53 (d, $J=8.80 Hz$, 2 H) 7.62 (dd, $J=4.95$, 1.65 Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=7.70$, 1.65 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 154.51, 153.28, 151.16, 145.21, 139.33, 139.23, 137.97 , 131.02, 127.90, 125.54, 122.97, 122.56, 122.24, 121.47, 120.87, 119.79, 89.18, 43.80, 28.19.

30

【 0 2 2 9 】

実施例 7 7

1 - (2 - (2 , 2 - ジメチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレア

7 7 a . 2 - (2 , 2 - ジメチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルオキシ) - 3 - ニトロピリジン

D M F (1 5 m L) 中の 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1 . 2 5 g、7 . 9 m m o l) の溶液を、2 , 2 - ジメチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - オール (1 . 5 g、9 . 0 m m o l) および炭酸セシウム (7 . 6 8 g、2 3 . 6 m m o l) を用いて処理した。該混合物を 8 0 で 1 0 時間加熱した。該反応液を r t まで冷却し、そして該混合物を攪拌しながら水 (2 0 0 m L) 中にそそいだ。沈殿物は形成しなかった。得られた褐色溶液を酢酸エチル (3 x 8 0 m L) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (5 0 m L) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮して暗褐色固体を得た。該暗褐色固体を SiO_2 クロマトグラフィー (4 0 g ; ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用) によって精製した。該分離は未完結であった。明褐色固体の化合物 7 7 a (7 7 2 m g、3 4 % 収率) を得た。未だ不純な化合物を、更に精製することなく次の工程に使用した。H P L C 純度 84%, 3.34 min (A 法); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 8 . 38 (dd, 1H, $J=1.7Hz$, $J=10.0Hz$), 8.35 (dd, 1H, $J = 5.0 Hz$, $J=1.7Hz$), 7.16 (dd, 1H, $J = 10.0Hz$, $J=5.0Hz$), 6.83 (t, 1H, $J=8.0Hz$), 6.70 (t, 2H, $J = 8.3 Hz$), 1.64 (s, 6H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) (ppm), 154.89, 151.78, 149.25, 138.78, 135.56, 134

40

50

.99, 134.06, 121.20, 119.38, 118.49, 115.20, 106.34, 25.76。

【0230】

77b. 2-(2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イルオキシ)ピリジン-3-アミン:

58bについて上記する通りに77a(772mg、2.68mmol)から製造して、灰色固体の77b(650mg、77%純度)を得た。HPLC純度 84%, 2.40 min (A法); $[M+H]^+ = 259.13$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 7.55 (d, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 6.82 (m, 2H), 6.67 (d, 1H, $J=10.0$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.96 (br, 2H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) (ppm), 151.05, 149.13, 138.61, 136.71, 135.62, 131.29, 122.01, 121.04, 119.36, 118.82, 115.22, 105.23, 25.78。 10

【0231】

実施例77:

実施例58について上記する通りに77bから製造して、明黄色固体の実施例77(24mg、64%収率)を得た。HPLC純度 88%, 4.95 min (A法); $[M+H]^+ = 462.26$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.60 (s, 6 H) 6.67 (d, $J=12.65$ Hz, 1 H) 6.69 (d, $J=13.19$ Hz, 1 H) 6.83 (t, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.06 (dd, $J=8.25$, 4.95 Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 7.55 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 7.65 (dd, $J=4.95$, 1.65 Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=8.25$, 1.65 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 154.47, 152.88, 150.67, 145.29, 139.87, 139.53, 139.43, 137.37, 128.15, 125.58, 122.63, 122.20, 120.87, 120.20, 120.16, 116.46, 106.47, 25.62。 20

【0232】

実施例78~82

以下の表3中に例示する実施例78~82は、実施例76および77と同様な様式で製造した。

【0233】

実施例83

1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェニルアミノ)ピリジン-3-イル)ウレア

83a. N-(2-tert-ブチルフェニル)-3-ニトロピリジン-2-アミン
n-ブタノール(5mL)中の2-クロロピリジン(500mg、3.2mmol)および2-tert-ブチルアニリン(471mg、3.2mmol)の懸濁液を、マイクロ波反応容器を用いて210℃まで1時間加熱した。溶媒の除去後に、該粗生成物を SiO_2 クロマトグラフィー(40g、EtOAc/ヘキサン(30分間内で0~50% EtOAc/ヘキサン))を用いて溶出)によって精製して、黄色固体の83a(800mg、94%収率)を得た。HPLC純度 99%, 3.84 min (A法); $[M+H]^+ = 272.13$ 。 30

【0234】

83b. N2-(2-tert-ブチルフェニル)ピリジン-2,3-ジアミン

メタノール(50mL)中の83a(500mg、1.84mmol)に、10% Pd-C(100mg)を加えた。得られた混合物を水素加圧下(15psi)、rtで14時間水素添加した。該触媒をセライト(登録商標)を通してろ過することによって除去した。濃縮することにより、黄褐色固体の83b(450mg、100%収率)を得た。HPLC純度 95%, 2.79 min (A法); $[M+H]^+ = 242.16$ 。 40

【0235】

実施例83

83b(25mg、0.1mmol)および4-tert-ブチルフェニルイソシアネート(19.3mg、0.11mmol)を含有する無水THF溶液を、rtで3時間攪拌し、MeOHで総容量2mLまで希釈し、そしてプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の実施例83(18mg、35%収率)を得た。HPLC純度 98%, 4.15 min (A法); $[M+H]^+ = 417.36$ 。 50

【 0 2 3 6 】

実施例 8 4

1 - (4 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

8 4 a . 4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

6 1 a について上記する通りに 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロピリジン (2 g、1 4 . 3 m m o l) から製造して、淡黄色油状物の 8 4 a (1 . 2 9 g、5 7 % 収率) を得て、このものを冷却すると固化した。H P L C 純度 > 47%, 1.73 min (A 法); ^1H NMR (CDCl_3) (500 MHz, 溶媒) ppm 7.56 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H)。

10

【 0 2 3 7 】

8 4 b . 4 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン

8 4 a (1 . 2 9 g、8 . 1 7 m m o l)、炭酸カリウム (1 . 7 0 g、1 2 . 3 m m o l)、および 2 - t e r t - ブチルフェノール (1 . 3 0 m L、8 . 4 6 m m o l) の混合物を、ジオキサン (8 m L) 中、1 0 5 で 3 日間攪拌した。該混合物を r t まで冷却し、水 (1 5 m L) を加え、そして得られた不均一混合物をエーテル (3 × 3 0 m L) を用いて抽出し、ブライン (1 5 m L) を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮して黄色油状物 (3 . 6 4 g) を得た。該油状物を SiO_2 クロマトグラフィー精製 (1 2 0 g ; ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用) によって精製して、黄色油状物の 8 4 b (1 . 3 3 g、5 9 % 収率) を得た。H P L C 純度 1 0 0 % , 3 . 69 min (A 法); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.37 (s, 9 H) 6.78 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 6.92 (m, J=9.41 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.51 (m, 1 H) 8.54 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 9.15 (s, 1 H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (ppm), 30.17, 34.72, 112.29, 121.65, 126.48, 127.74, 128.32, 137.14, 142.36, 147.47, 151.56, 154.43, 158.17。

20

【 0 2 3 8 】

8 4 c . 4 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

5 8 b について上記する通りに 8 4 b (1 . 3 3 g、4 . 9 m m o l) から製造して、白色固体の 8 4 c (1 . 1 6 g、9 8 % 収率) を得た。H P L C 純度 1 0 0 % , 2.45 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.17$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.03 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.26 (br, 2H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (ppm), 152.89, 150.65, 140.96, 139.93, 137.42, 134.21, 127.13, 126.93, 124.22, 120.56, 110.45, 34.19, 29.86。

30

【 0 2 3 9 】

実施例 8 4 :

実施例 5 6 について上記する通りに 8 4 c から製造して、オフホワイト色固体の実施例 8 4 (9 m g、2 3 % 収率) を得た。H P L C 純度 96%, 3.44 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.27$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.32 (s, 9 H) 6.49 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.30 (m, J=9.35, 9.35 Hz, 3 H) 7.49 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 9.67 (d, J=4.40 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 153.73, 153.65, 152.64, 152.37, 152.29, 152.21, 144.55, 142.75, 142.10, 141.98, 141.44, 138.77, 138.66, 128.03, 127.85, 126.67, 126.59, 125.62, 122.25, 121.82, 119.31, 119.23, 110.33, 34.42, 30.38。

40

【 0 2 4 0 】

実施例 8 5

1 - (4 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルフェニル)ウレア

実施例 5 6 について上記する通りに 8 4 c から製造して、白色固体の実施例 8 5 (1 8 m g、4 7 % 収率) を得た ; H P L C 純度 90%, 3.59 min (A 法); $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.41$ 。

50

【 0 2 4 1 】

実施例 8 6

1 - (4 - ブトキシフェニル) - 3 - (2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

8 6 a . 1 - (2 - (2 - *tert* - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル)ウレア

THF (40 mL) 中の 3 a (2.0 g、7.4 mmol) および 4 - アミノフェノール (0.895 g、8.2 mmol) の溶液を、60 で 18 時間撹拌した。該混合物を濃縮し、そして得られた残渣をエタノールを用いてトリチュレートし、そしてろ過した。得られた粉末をエーテルを用いてトリチュレートし、ろ過し、そして真空下で乾燥して白色粉末の 8 6 a (2.0 g、71% 収率) を得た。HPLC 純度 90%, 3.35 min (A 法); $[M+H]^+ = 378.10$ 。 10

【 0 2 4 2 】

実施例 8 6 :

無水 THF (2 mL) 中の 8 6 a (50 mg、0.13 mmol) およびトリフェニルホスフィン樹脂 (3 mmol / g の 200 mg、0.6 mmol) の懸濁液に、*n* - ブタノール (12 mg、0.16 mmol)、続いてアゾジカルボン酸ジイソブチル (50 mg、0.21 mmol) を加えた。該混合物を *rt* で終夜撹拌した。該混合物を濃縮し、そして該残渣をプレパ HPLC によって精製して、ベージュ色結晶の実施例 8 6 (28 mg、50% 収率) を得た。HPLC 純度 100%, 4.25 min (A 法); $[M+H]^+ = 434.17$ 。 20

【 0 2 4 3 】

以下の表 2 中に例示する実施例 8 7 ~ 9 7 は、実施例 8 6 と同様な様式で製造した。以下の表 1 中に例示する実施例 9 8 ~ 1 0 8 および 1 1 3 ~ 1 3 1、1 3 3 ~ 1 3 6 および 1 3 8 ~ 1 5 2 は、実施例 1 ~ 4 について上記するのと同様に製造した。表 2 中に例示する実施例 1 0 9 ~ 1 1 1 は、実施例 8 6 と同様な様式で製造した。表 2 中に例示する実施例 1 1 2 は、実施例 1 ~ 4 について上記する通りに製造した。

【 0 2 4 4 】

実施例 1 3 2

1 - (2 - (2 - (4 - ヒドロキシヘプタン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア 30

実施例 1 3 2

1 5 3 a について以下に記載する方法に従って、製造した。(M + H) = 504. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.58 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 0.90 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.56 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

【 0 2 4 5 】

実施例 1 3 7

1 - (2 - (2 - (4 - ヒドロキシヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 1 3 7

1 5 3 a について以下に記載する方法に従って、メチルリチウムの代わりにアリルマグネシウムブロミドを使用して、製造した。(M + H) = 500. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.57 (m, 4H), 4.86 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 5.64 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz) 50

, 8.56 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

【0246】

実施例153

1 - (2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

153a. 1 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

メチルリチウム (エーテル中の 1.6 M、5.5 mL、8.8 mmol) を、THF (5.0 mL) 中の 2 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル (500 mg、1.11 mmol) の溶液に加えた。該混合物を -78℃ で 2.5 時間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) を用いてクエンチした。酢酸エチルを加え、そして該分離した水相を酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相 HPLC によって精製した。M - H = 447. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.72 (s, 6H), 7.05 (td, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 4H), 7.23 (br. t, J = 8.1 Hz), 7.38 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H)。該反応はまた、1 - (2 - (2 - アセチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレアを与える。(M + H) = 432。

10

【0247】

20

153b. 2 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル:

153b を、実施例 2 について記載する方法に従って、2 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチルおよび p - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。(M+H)⁺ = 448. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.57 (s, 3 H), 7.05 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.73 (td, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

【0248】

153c. 2 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル

30

2a および 2b について記載する方法に従って、第 1 工程においてサリチル酸メチルおよび 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて製造した。(M+H)⁺ = 245。

【0249】

実施例153:

エタノール (3.0 mL) 中の 153a (46 mg、0.1 mmol) の溶液に rt で、濃硫酸 (1 滴) を加えた。該混合物を、45℃ まで 72 時間加熱し、その後に、rt まで冷却した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、そして該溶媒を減圧下で留去させた。該残渣をジクロロメタン中に溶解し、そして該分離した水相をジクロロメタン (2 × 15 mL) を用いて抽出した。有機層を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相 HPLC によって精製した。(M - EtOH) = 430. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.30 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 3.48 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 7.07 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 3 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 7.52 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H)。該反応はまた、1 - (2 - (2 - アセチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレアを与える。(M + H) = 432。

40

【0250】

実施例154

1 - (2 - (2 - (3 - エトキシペンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例154

50

実施例 1 5 3 について記載する方法に従って、1 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレアを用いて製造した。(M - H) = 502. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 0.82 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 2.06 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.07 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1 H), 7.24 (m, 4 H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J= 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.51 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 9.43 (s, 1 H)。

【 0 2 5 1 】

実施例 1 5 5

10

1 - (2 - (2 - (2 - メトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 1 5 5 は、実施例 1 5 3 について記載するのと同様な方法を用いて製造した。(M - H) = 460。

【 0 2 5 2 】

実施例 1 5 6

1 - (2 - (2 - (3 - メトキシペンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 1 5 6

実施例 1 5 3 について上記する方法に従って、1 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレアを用いて製造した。(M - H) = 488. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.85 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 2.13 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.21 (s, 3H), 7.08 (dd, J= 7.8, 5.0 Hz, 1 H), 7.14-7.51 (m, 7H), 7.86 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 9.46 (s, 1 H)。

20

【 0 2 5 3 】

実施例 1 5 7

1 - (2 - (2 - (2 - プロポキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

30

1 5 7 a . 2 - (1 - メチル - 1 - プロポキシ - エチル) - フェノール

1 - プロパノール (6 mL) 中の 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェノール (30 mg、0.2 mmol) の混合物を、p - T s O H (1 mg) を用いて r t で処理し、そして 30 で 17 時間撹拌した。次いで、該混合物を酢酸ナトリウム (0.22 mmol) を用いて処理し、そして該溶媒を減圧下で除去した。該残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン - ヘキサン (1 : 1) の混合液を使用) によって精製して、オフホワイト色固体の 1 5 7 a (16 mg、41% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 0.91 (t, J = 7.50 Hz, 3 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 3.28 (t, J = 7.09 Hz, 2 H), 6.81-6.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 8.82 (s, 1H)。

【 0 2 5 4 】

40

1 5 7 b . 2 - [2 - (1 - メチル - 1 - プロポキシ - エチル) - フェノキシ] - 3 - ニトロピリジン

D M F (1 mL) 中の 1 5 7 a (16 mg, 0.08 mmol) を、2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (15 mg、0.09 mmol) および炭酸セシウム (90 mg、0.28 mmol) を用いて r t で処理し、次いで r t で 2 時間撹拌した。該混合物をジクロロメタンおよび水を用いて希釈し、そして該有機相を分離し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そしてろ過した。該ろ液を真空下で濃縮した。該残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル - トルエン (1 : 33) の混合液を使用) によって精製して、無色油状物の 1 5 7 b (20 mg、80% 収率) を得た。(M - $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$)⁺ = 257. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 0.76 (t, J = 7.24 Hz, 3 H), 1.24 (dq, J = 7.07 Hz, J = 7.24 Hz

50

, 2 H,), 1.59 (s, 3 H), 3.15 (t, J = 7.07 Hz, 2 H), 7.01 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.24-7.32 (m, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 8.33 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)。

【 0 2 5 5 】

1 5 7 c. 2 - [2 - (1 - メチル - 1 - プロポキシ - エチル) - フェノキシ] - ピリジン - 3 - イルアミン

酢酸エチル (2 . 2 m L) 中の 1 5 7 b (2 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l) の混合物を、1 0 % P d / C (2 m g) を用いて処理し、そして H₂ (1 気圧) で 1 7 時間撹拌した。該混合物を 1 0 % P d / C (2 m g) を用いて再処理し、そして r t で 1 7 時間および 3 0 で 2 4 時間撹拌した。該混合物をグラスミクロファイバー紙を通してろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮して固体の 1 5 7 c (1 7 m g 、 1 0 0 % 収率) を得た。 (M - C₃H₇O)⁺ = 227. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.84 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.46 (dq, J = 7.09 Hz, J = 7.23 Hz, 2 H), 1.60 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 7.09 Hz, 2 H), 4.01 (s (br), 2 H), 6.81 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.13-7.18 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.51-7.55 (m, 2 H)。

【 0 2 5 6 】

実施例 1 5 7

D M F (1 m L) 中の 1 5 7 c (1 7 m g 、 0 . 0 6 m m o l) の混合物を、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルイソシアネート (1 8 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を用いて処理し、そして r t で 1 7 時間撹拌した。該混合物を、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルイソシアネートを用いて再処理し、そして r t で 2 時間撹拌した。該混合物をジクロロメタンおよび炭酸水素ナトリウム (飽和) 溶液を用いて希釈し、そして該有機相を分離し、乾燥し (硫酸ナトリウム) 、そしてろ過した。該残渣をプレパラティブ L C (YMC パック C-18、酢酸ナトリウム緩衝液中のアセトニトリル (0 . 0 5 %) の勾配を使用) によって精製して、明黄色粘着性油状物の実施例 1 5 7 (1 5 m g 、 5 2 % 収率) を得た。 (M - H)⁺ = 488. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.88 (t, J = 7.33 Hz, 3 H), 1.64-1.70 (m, , 2 H,), 1.68 (s, 3 H), 3.31 (t, J = 7.67 Hz, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 7.10 (s (br), 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.36-7.46 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.56 (m, 1 H), 9.20 (s (br), 1 H)。

【 0 2 5 7 】

実施例 1 5 8

1 - (2 - (3 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレア

1 5 8 a. 1 - (2 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレア

1 5 8 a は、1 5 3 a について記載する方法に従って、3 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) ピリジン - 2 - イルオキシ) 安息香酸エチル、およびメチルリチウムの代わりにメチルマグネシウムプロミドを使用して製造した。 (M + H) = 448。

【 0 2 5 8 】

実施例 1 5 8 :

実施例 1 5 3 について記載する方法に従って、1 5 8 a および p - トルエンスルホン酸 (1 . 1 当量) から製造した。 (M + H)⁺ = 476. ¹H NMR (回転異性体) (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.04 (3 H, t, J=6.95 Hz), 1.44 (5 H, s), 3.18 (2 H, q, J=7.07 Hz), 7.04 (1 H, dd, J=7.96, 1.64 Hz), 7.07 - 7.11 (1 H, m), 7.16 (1 H, t), 7.21 - 7.26 (1 H, m, J=8.08 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.84 Hz), 7.36 - 7.43 (2 H, m), 7.52 - 7.58 (2 H, m), 7.69 (1 H, td, J=4.29, 1.77 Hz), 8.54 (1 H, dt, J=7.89, 1.86 Hz), 8.70 - 8.74 (1 H, m), 9.51 - 9.57 (1 H, m)。

【 0 2 5 9 】

実施例 1 5 9

1 - 2 - [2 - [1 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノキシ] - ピ

リジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

ジクロロメタン (DCM) (1 mL) 中の 1 - {2 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - 1 - メチル - エチル) - フェノキシ] - ピリジン - 3 - イル} - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア (20 mg、0.45 mmol) の混合物を、トリクロロアセトニトリル (17 mg、0.11 mmol) および炭酸セシウム (2 mg、0.0045 mmol) を用いて、rt で処理した。該混合物を rt で 17 時間攪拌し、そして炭酸セシウム (15 mg、0.045 mmol) を用いて再処理した。該混合物を rt で 7 時間攪拌し、そして他の時期に炭酸セシウム (15 mg、0.045 mmol) を用いて処理した。該混合物を rt で 17 時間攪拌し、DCM を用いて希釈し、そしてマイクロファイバー紙を通してろ過した。該ろ液を真空下で濃縮した。該残渣を DCM 中に溶解し、そして該混合物を、該混合物が濁るまで、シクロヘキサンを用いて希釈した。該混合物を 2 - メトキシエタノール (10 mg、0.135 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (1.4 mg、0.018 mmol) を用いて rt で処置し、次いで rt で 24 時間攪拌した。該混合物を、ピリジン (7 mg、0.090 mmol) を用いて処理し、DCM を用いて希釈し、そして水洗した。該水相を DCM を用いて再抽出し、そして該有機相を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (トルエン中の酢酸エチルの勾配 (5 ~ 10 %)) を使用) によって精製して、無色粘着性油状物の実施例 159 (4 mg、17 % 収率) を得た。($M+H$)⁺ = 506; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.54 (s, 6 H), 3.36 (s, 3 H), 3.46 (t, J = 4.21 Hz, 2 H), 3.79 (dd, J = 4.21 Hz, 2 H), 7.00 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.51-7.53 (m, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 8.42 (s, br), 1 H), 8.65 (s (br), 1 H), 8.70 (m, 1H)。

【0260】

実施例 160

1 - (2 - (2 - (1 - (2 - メトキシエトキシ)エチル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 160 は、実施例 159 について記載する方法に従って製造した。($M + H$) = 492. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.29 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 3.34 (m, 2H), 4.56 (q, J=6.32 Hz, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 7.51 (dd, J=7.33, 1.77 Hz, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 3 H), 8.55 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

【0261】

実施例 161

1 - (2 - (2 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

161 a. 2 - (2 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

DMF (40 mL) 中の 2 - ベンジルオキシフェニルアセトニトリル (2 g、8.9 mmol)、水素化ナトリウム (油中 60 %、900 mg、22.4 mmol) およびヨードメタン (1.2 mL、19.7 mmol) の混合物を、rt で 48 時間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) を用いてクエンチした。該混合物を水 (300 mL) を用いて希釈し、そしてジエチルエーテル (3 x 150 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして留去した。フラッシュクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: ヘキサン / 1 : 10) により、161 a (2.8 g) を得た。($M+H$)⁺ = 252; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.82 (s, 6 H), 5.23 (s, 2H), 6.90-7.56 (m, 9H)。

【0262】

161 b. 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

酢酸エチル (8 mL) 中の 161 a (2.2 g、8.8 mmol) および 10 % パラジウム / 木炭 (200 mg) の混合物を、1 気圧の水素下、rt で 18 時間攪拌し、セライトを通してろ過し、そして留去した。得られた化合物を次の工程に直接に使用した。

【0263】

161c. 2 - メチル - 2 - (2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ)フェニル)プロパンニトリル

161cを、2aについて記載する方法に従って、161bおよび2 - クロロ - 3 - ニトロピリジンから製造した。(M+H)⁺ = 284 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.87 (s, 6 H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 1 H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H)。

【0264】

161d. 2 - (2 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ)フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

161dを、実施例2bについて記載する方法に従って製造した。(M+H)⁺ = 254 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.73 (s, 6 H), 6.93 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H)。

【0265】

実施例161

実施例2について記載する方法に従って、161dおよびp - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。(M+H)⁺ = 457 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.76 (s, 6 H), 7.10 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.68 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

【0266】

実施例162

1 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (2 - (2 - ビニルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

162a. 2 - (2 - ブロモフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン

DMF (50 mL) 中の2 - ブロモフェノール (10 g、57 mmol)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (9.16 g、57 mmol) および炭酸セシウム (18.6 g、57 mmol) の混合物を、23 °C で48時間撹拌した。水 (300 mL) を加え、そして混合物を0 °C で1時間撹拌した。該固体をろ過し、そして真空下で乾燥して162a (15.7 g、93%) を得た。(M+H)⁺ = 296。

【0267】

162b. 2 - (2 - ブロモフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

酢酸エチル (75 mL) 中の162a (5 g、16.9 mmol)、5% パラジウム / 木炭 (600 mg) の混合物を、水素 (1 気圧) 下、23 °C で18時間撹拌した。該水素を除去し、そして該溶液をセラライト (登録商標) のパッドを通してろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮して、162b (4.07 g、91%) を得た。(M+H)⁺ = 266。

【0268】

162c. 1 - (2 - (2 - ブロモフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

THF (22 mL) 中の162b (3 g、11.3 mmol) に、1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.7 mL、11.3 mmol) を加え、そして該混合物を23 °C で16時間撹拌した。該混合物を真空下で濃縮し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ (Biotage) (登録商標)、シリカ、25% CH₃CN / 塩化メチレンの勾配) によって精製して、黄褐色油状物の162c (3.46 g、66%) を得た。(M+H)⁺ = 468. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 7.08 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 8.55 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H)。

【0269】

10

20

30

40

50

実施例 162 :

ゴムセブタムでキャップした 10 mL のオープン乾燥したフラスコを排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、162c (125 mg、0.27 mmol)、テトラメチルアンモニウムクロリド (45 mg、0.27 mmol) で満たし、排気し、そしてアルゴンで逆充填した。DMF (2.6 mL)、トリブチル(ビニル)スタンナン (101 mL、0.35 mmol) を加え、そしてアルゴンを該混合物に 20 分間バブルした。Pd(PPh₃)₄ (11.2 mg、0.016 mmol) を加え、該セブタムをテフロン (登録商標) スクリューキャップに置き換え、該フラスコを封し、そして該混合物を 80 で 72 時間加熱した。該混合物を rt まで冷却し、KF の水溶液 (水 (1 mL) 中、1.1 当量) を加え、そして該混合物を 30 分間攪拌し、次いでセライト (登録商標) を通してろ過した。該残渣を、水および酢酸エチルの間で分配し、有機層を水洗し、Na₂SO₄ を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をプレパラティブ HPLC (溶媒 A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.1% TFA ; 溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.1% TFA、7 分間勾配内で 20% B ~ 100% を有する ; カラム : YMC パック C-18 20 × 100 mm、流速 = 20 mL / 分) によって精製して、実施例 162 (70 mg、64%、TFA 塩) を得た。(M+H)⁺ = 416. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 5.28 (d, J=11.87 Hz, 1 H) 5.85 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 6.73 (dd, J=17.81, 11.24 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 4 H) 7.56 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 7.62 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H) 8.54 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.54 (s, 1 H)。

【0270】

表 1 中に例示する実施例 163 は、実施例 162 に記載するのと同様に製造した。

【0271】

実施例 164

1 - (2 - (2 - シクロプロピルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

ゴムセブタムでキャップした 15 mL のオープン乾燥した再封可能なフラスコを、排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、実施例 162 (58 mg、0.14 mmol)、塩化メチレン (1.4 mL) で満たし、そして -10 で、トルエン中のジエチル亜鉛溶液 (1.1 M、634 μL、0.59 mmol) を加え、続いてジヨードメタン (55 μL、0.59 mmol) を加えた。該混合物を 23 で 16 時間攪拌し、そして NH₄Cl の水溶液 (飽和) を加え、そして塩化メチレンを用いて抽出した。該有機相を Na₂SO₄ を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をプレパラティブ HPLC (A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.1% TFA ; 溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.1% TFA、25 分間勾配内での 20% B ~ 100% を有する ; カラム YMC パック C-18 20 × 250 mm、流速 = 20 mL / 分) によって精製して、実施例 164 (30 mg、50%、TFA 塩) を得た。(M+H)⁺ = 430. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 0.56 - 0.62 (m, 2 H) 0.73 - 0.78 (m, 2 H) 1.79 - 1.86 (m, 1 H) 7.00 (dd, J=7.58, 1.52 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=7.71, 1.39 Hz, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.54 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H)。

【0272】

実施例 165

3 - (2 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)フェニル)アクリル酸 (E) - tert - ブチル

ゴムセブタムでキャップした 10 mL のオープン乾燥したフラスコを排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、163c (200 mg、0.43 mmol)、DMF (2.2 mL)、アクリル酸 tert - ブチル (125 μL、0.95 mmol)、ト

リエチルアミン (120 μ L、0.95 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (25 mg、0.021 mmol) を満たした。該セブタムをテフロン (登録商標) スクリューキャップで置き換え、該フラスコを封し、そして該混合物を 140 で 16 時間加熱した。該混合物を rt まで冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液および酢酸エチルの間で分配し、相分離し、そして有機層を Na₂SO₄ を乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣を、プレパラティブ HPLC (溶媒 A: 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.1% TFA; 溶媒 B: 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.1% TFA, 7 分間の勾配内で 20% B ~ 100% ; カラム: YMC パック C-18 20 \times 100 mm、流速 = 20 mL/分) によって精製して、実施例 165 (50 mg) (23%、TFA 塩) を得た。 (M+H)⁺ = 516. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.38 (s, 10 H) 7.11 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 3 H) 7.64 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H)。

【0273】

以下の表 2 中の実施例 166 ~ 212、および 217 は、実施例 86 について上記するのと同様に製造した。

【0274】

実施例 213

1 - (4 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

213a. 1 - (4 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア

2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - アミン (484.6 mg、2 mmol) を、CH₂Cl₂ (7 mL) 中に溶解した。 - 20 まで冷却した該溶液に、TEA (0.4 mL) を加え、続いて 1 - (4 - イソシアネートフェニル)エタノン (363 mg、2 mmol) を数回に分けて加えた。温度が周囲温度まで上昇するまで、撹拌を続けた。rt で 1 晩撹拌後に、揮発物を乾固するまで留去して、そして暗油状物残渣を、石油エーテル/エーテルでトリチュレートして、灰色粉末の 213a (658.6 mg、82% 収率) を得た。HPLC 純度 90%, 3.762 min (A 法: HPLC: 90% 純度, Shimadzu Phenomenex S5 ODS 4.6 \times 50 mm Luna 流速 2.5ml/min; 検出 220nm; 0% ~ 100% B 勾配溶出を 4 min; (A= 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ ; B= 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄). [M+H]⁺ = 404.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.31 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 6.82 (dd, J=7.9 Hz および J=1.8 Hz, 2 H), 6.98 (q, J=8.4 Hz および J=5.3 Hz, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 7.41 (dd, J=7.9 Hz, および J=1.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1H); 7.81 (dd, J=4.8 Hz および J=1.8 Hz, 1H); 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.92 (s, 1H); 8.58 (dd, J=8.4 Hz および J=1.8 Hz, 1H)。

【0275】

213b. 1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (1 - ヒドロキシエチル)フェニル)ウレア

実施例 213a (568 mg、1.41 mmol) を、イソプロパノール (7 mL) 中に溶解した。この溶液に、NaBH₄ (53.3 mg、1.41 mmol) を加え、そして該混合物をその晩、rt で撹拌した。揮発物を留去して、CH₂Cl₂ (10 mL) を加え、そして該溶液を 2 回水洗 (2 mL) した。該有機相を MgSO₄ を用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮して粘性油状物を得た。該粗物質をメタノールを用いてトリチュレートすることにより、白色粉末の 213b (142 mg) を得た。HPLC 純度 96.4%, 3.583 min (A 法); [M+H]⁺ = 406.12; ¹H NMR (500 MHz, DMSO d₆) ppm 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3H); 1.32 (s, 9 H); 4.65 (m, 1 H); 5.04 (d, J=4.95 Hz, 1H); 6.91 (dd, J=7.8 Hz および J=1.4 Hz, 2 H), 7.05 (q, J=7.7 Hz および J=4.95 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.22 (dd, J=7.9 Hz, および J=1.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 7.42 (dd, J=8.3 Hz および J=1.7 Hz, 1H); 7.65 (dd, J=4.95 Hz およ

び $J=1.9$ Hz, 2H); 8.55 (dd, $J=7.7$ Hz および $J=1.9$ Hz, 1H); 8.56 (s, 1H); 9.37 (s, 1H)。第2クロップ (229 mg) を母液から単離した (65%収率)。

【0276】

実施例213

CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中の213b (22.9 mg、0.0565 mmol) に、4滴の SOCl_2 (過剰量) を加えた。該溶液を2時間攪拌し、そして乾固するまで濃縮した。N-メチル(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン (54 mg、0.285 mmol) を加え、そして該混合物をrtで1時間攪拌した。揮発物を留去した。 CH_2Cl_2 (3 mL) を加え、そして該混合物を2回水洗 (1 mL) した。該有機相を MgSO_4 を用いて乾燥し、そして濃縮して油状物残渣を得て、このものをプレパラティブHPLC (B法 (Shimadzu Phenomenex Luna 5u 21.2×100; 流速20 mL/分; 220nmで検出; 20分間かけて0%~100%B勾配溶出; (A= 10% MeOH, 90% H_2O , 0.1% TFA、および B= 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) によって精製して、目的の生成物を得た。HPLC純度 98.5%)。HRMS (ESI) m/z ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$ として算出) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算値: 577.2790, 実測値: 577.2773。

10

【0277】

実施例222

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア

222a. 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ウレア

20

MeOH (5 mL) 中の4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ウレア (200 mg、0.343 mmol) の溶液に、10% Pd/C (20 mg、10%) を加えた。該反応混合物を H_2 下、rtで16時間攪拌した。該混合物をろ過し、そしてMeOH (10 mL) を用いて洗浄した。該溶媒を減圧下で留去し、そしてトルエンと一緒にストリップして、オフホワイト色粉末の222a (160 mg、95%) を得た。LC-MS ESI 493 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0278】

222b. 1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-((1-イソブチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)ウレア

30

MeOH (2 mL) 中の222aの生成物 (100 mg、0.203 mmol) の溶液に、 NaBH_4CN (28 mg、0.44 mmol)、濃HCl (10 μL) を加え、続いてイソブチルアルデヒド (32 μL 、0.507 mmol) を加えた。該反応混合物をrtで16時間攪拌した。該溶媒を減圧下で留去して、そしてEtOAc中に懸濁した。そのものをろ過し、そして H_2O を用いて洗浄した。該ろ過ケーキをMeOH中に再溶解し、そしてTFA (1当量) を用いて処理した。該MeOHを留去し、そしてポンプして乾固して、実施例222 (72 mg、65%) を得た。LC-MS ESI 549 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0279】

以下の表2中に例示する実施例223は、実施例222について記載するのと同様に製造した。以下の表2中に例示する実施例224~231、および以下の表3中に例示する実施例233は、実施例1~4について記載するのと同様に製造した。表3中に例示する実施例232は、実施例56~63について記載するのと同様に製造した。

40

【0280】

実施例234

1-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

234a. (8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタン

DCM (5 mL) 中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-オール (250 mg

50

、 1.68 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(594 μ L、3.36 mmol)および塩化ベンゾイル(388 μ L、3.36 mmol)の混合物を、rtで3時間撹拌した。該混合物を留去し、そしてTHF(5 mL)を用いて希釈した。水(2 mL)中の水酸化リチウムモノ水和物(830 mg、16.8 mmol)の溶液を加え、そして混合物を18時間撹拌した。該混合物をEtOAc中に溶解し、水洗し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、そして留去して粗234a(425 mg)を得た。(M+H)⁺ = 254。

【0281】

234b. (8 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル)(フェニル)メタノン

DMF(5 mL)中の1 - ベンゾイル - 3 - [2 - (2 - tert - ブチル - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - チオウレア(425 mg、1.68 mmol)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン(303 mg、1.91 mmol)および炭酸セシウム(622 mg、1.91 mmol)の混合物を、rtで18時間撹拌した。水(25 mL)を加え、そして該混合物を1時間撹拌した。得られた固体をろ過によって単離し、そして真空下で乾燥して234b(630 mg)を得た。(M+H)⁺ = 376。

【0282】

234c. (8 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 3,4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル)(フェニル) - メタノン

酢酸エチル(20 mL)中の234b(500 mg、1.33 mmol)、5%パラジウム/木炭(50 mg)の混合物を、水素(1気圧)下、rtで18時間撹拌した。該溶液をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過し、そして真空下で留去して、234c(460 mg)を得た。(M+H)⁺ = 346。

【0283】

234d. 1 - (2 - (1 - ベンゾイル - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

DMF(5 mL)中の234c(500 mg、1.33 mmol)、1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン(200 μ L、1.33 mmol)の混合物を、rtで24時間撹拌した。該溶液を、プレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、234d(320 mg)を得た。(M+H)⁺ = 549。

【0284】

実施例234

234d(227 mg、0.41 mmol)をTHF(10 mL)中に希釈し、そして-78℃まで冷却した。ブチルリチウム(1.6 M/ヘキサン、2.48 mmol)を加え、そして該反応混合物を2時間撹拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、該溶液をrtまで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄を用いて乾燥し、そして留去した。粗物質(180 mg)を得て、そのものからの30 mgを、プレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、TFA塩の実施例234(6.5 mg)を得た。(M+H)⁺ = 445. ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) ppm 1.80 (m, 2H), 2.73 (t broad, J = 6.32 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 6.44 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.83, 4.80 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 4.80, 1.77, 1H), 8.46 (dd, J = 7.83, 1.51 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。

【0285】

実施例235

1 - (2 - (1 - メチル - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

アセトン(10 mL)中の実施例234(140 mg、0.32 mmol)、炭酸セシウム(104 mg、0.32 mmol)およびヨウ化メチル(20 μ L、0.32 mmol)の混合物を、18時間撹拌した。該溶液を、プレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、TFA塩の実施例235(7 mg)を得た。(M+H)⁺ = 459. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO d_6) ppm 1.78 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.83, 5.05$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 6.06$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

【0286】

実施例236

1 - (2 - (3,3 - ジメチルインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

236a. 4 - ブロモインドリン - 2 - オン

4 - ブロモインドリン - 2,3 - ジオン (5 g、22.12 mmol) およびヒドラジン水和物 (22 mL) の混合物を、80 で18時間加熱した。該混合物をrtまで冷却し、そして水を用いて希釈した。得られる固体をろ過によって単離し、水洗し、そして真空下で乾燥して236a (3.65 g) を得た。($M+H$)⁺ = 214。 10

【0287】

236b. 4 - ブロモ - 3,3 - ジメチルインドリン - 2 - オン

236a (3.65 g、17.2 mmol) の混合物をTHF (100 mL) 中に希釈し、そして-78 まで冷却した。リチウムヘキサメチルジシラザン (1.0 M / THF、64.5 mL) およびヨードメタン (2.68 mL、43 mmol) を加えた。該反応混合物をrtまで昇温させ、そして3時間撹拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、 $MgSO_4$ を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、25 ~ 50 % EtOAc / ヘキサンの勾配) を用いて精製して、236b (0.93 g) を得た。($M+H$)⁺ = 240。 20

【0288】

236c. 4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルインドリン - 2 - オン

236b (930 mg、3.87 mmol) をTHF (20 mL) 中に希釈し、そして-78 まで冷却した。メチルリチウム (1.6 M / Et₂O、3.87 mmol) を加え、続いてtert - ブチルリチウム (1.7 M / ペンタン、7.74 mmol) を加え、そして該反応混合物を15分間撹拌した。トリイソプロピルボレート (893 μ L、3.87 mmol) を加え、そして該反応混合物を2時間撹拌した。過酢酸(peracetic acid) (32 重量% / 酢酸、919 μ L、3.87 mmol) を加え、そして該反応混合物を2時間撹拌した。次いで、チオ硫酸ナトリウム溶液 (1 M) を加え、そして該混合物を30分間撹拌し、水酸化ナトリウム溶液 (1 M) を加え、そして該水相を酢酸エチルで2回洗浄した。該有機相を4N HClを用いて酸性とし、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。該有機相を合わせ、 $MgSO_4$ を用いて乾燥し、そして留去して236c (54 mg) を得た。($M+H$)⁺ = 178。 30

【0289】

236d. 3,3 - ジメチル - 4 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ)インドリン - 2 - オン

DMF (4 mL) 中の236c (54 mg、0.30 mmol)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (72 mg、0.46 mmol)、および炭酸セシウム (150 mg、0.46 mmol) の混合物を、rtで2時間撹拌した。該溶液をろ過し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製して粗生成物を得て、このものを次の工程に直接に使用した。($M+H$)⁺ = 300。 40

【0290】

236e. 4 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 3,3 - ジメチルインドリン - 2 - オン:

EtOH (4 mL) および酢酸エチル (4 mL) 中の粗236e (50 mg)、亜鉛 (75 mg) および塩化アンモニウム (50 mg) の混合物を、18時間還流するまで加熱した。該溶液をrtまで冷却し、セライト (登録商標) を用いてろ過し、そして次の工程 50

に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 270$ 。

【0291】

236f. 1 - (2 - (3,3 - ジメチル - 2 - オキシインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

DMF (2 mL) 中の 236e (81 mg、0.3 mmol)、1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (68 μ L、0.45 mmol) の混合物を、rt で 18 時間撹拌した。該溶液を、プレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、TFA 塩の 236f (30 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 473$ 。

【0292】

実施例 236

236f (10 mg、0.02 mmol) を rt で THF 中に希釈し、そして水素化アルミニウムリチウム (20 mg) を加え、そして該混合物を rt で 4 時間撹拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして溶液を 30 分間撹拌し、セライト (登録商標) を用いてろ過した。溶液を留去し、そしてプレパラティブ HPLC を用いて精製して、TFA 塩の実施例 236 (3 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 459$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) ppm 1.18 (s, 6H), 3.18 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.08, 4.80$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.10$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 4.80, 1.52$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 9.35, 1.52$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

【0293】

実施例 237

1 - (2 - (3 - tert - ブチル - 1 - メチル - 2 - オキシインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 237 は、実施例 236 に記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(M+H)^+ = 515$ 。

【0294】

実施例 238

1 - (2 - (2 - ベンジル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

238a. 5 - アミノ - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル (フェニル)メタノン

DCM (50 mL) 中の 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - アミン (5 g、33.7 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (6.55 mL、37 mmol)、および塩化ベンゾイル (3.92 mL、33.7 mmol) の混合物を、rt で 18 時間撹拌した。該混合物を EtOAc 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、そして留去して、N - (2 - ベンゾイル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル)ベンズアミド (36%) を含有する粗 238a (6.74 g) を得た。 $(M+H)^+ = 253$ 。

【0295】

238b. (5 - ヒドロキシ - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) (フェニル)メタノン

238a (1.85 g、7.33 mmol) の混合物を水 (20 mL) および硫酸 (5 mL) 中に懸濁し、そして 0 で撹拌した。水 (10 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.01 g、14.66 mmol) の溶液を滴下した。該反応混合物を 0 で 1 時間撹拌し、そして 60 で 1 時間加熱した。該反応混合物を、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO_4)、そして真空下で留去した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (50 ~ 100% の酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製して、238b (650 mg) を得た。 $(M+H)^+ = 254$ 。

【0296】

238c. (5 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン

- 2 (1 H) - イル)(フェニル)メタノン

DMF (15 mL) 中の 238b (650 mg、2.57 mmol)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (407 mg、2.57 mmol) および炭酸セシウム (837 mg、2.57 mmol) の混合物を、rt で 18 時間撹拌した。水を加え、そして該混合物を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO₄)、そして真空下で留去して、未だ DMF を含有する粗 238c を得て、このものを次の工程に直接使用した。(M+H)⁺ = 376。

【0297】

238d. (5 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル)(フェニル) - メタノン

エタノール (20 mL) 中の 238c (965 mg、2.57 mmol)、亜鉛 (840 mg、12.9 mmol)、および塩化アンモニウム (687 mg、12.9 mmol) の混合物を、2 時間加熱還流した。該溶液を、セライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (25 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製して、未だ DMF を含有する粗 238d を得た。(M+H)⁺ = 346。

【0298】

238e. 1 - (2 - (2 - ベンゾイル - 1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

DMF (10 mL) 中の 238d (443 mg、1.29 mmol)、1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (292 μL、1.94 mmol) の混合物を、rt で 18 時間撹拌した。水を加え、そして得られる固体をろ過によって単離した (660 mg)。(M+H)⁺ = 549。

【0299】

238f. 1 - (2 - (1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

238e (660 mg、1.2 mmol) を THF (10 mL) 中に希釈し、そして -78 °C まで冷却した。ブチルリチウム (1.6 M / ヘキサン、6 mmol) を加え、そして該反応混合物を 15 分間撹拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、該溶液を rt まで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ を用いて乾燥し、そして留去した。粗物質をプレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、2 TFA 塩の 238f (100 mg) を得た。(M+H)⁺ = 445。

【0300】

実施例 238

アセトン (2 mL) 中の 238f (40 mg、0.06 mmol)、臭化ベンジル (7 μL、0.06 mmol)、および炭酸セシウム (58 mg、0.18 mmol) の混合物を、rt で 18 時間撹拌した。粗混合物を、プレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、TFA 塩の実施例 238 (23 mg) を得た。(M+H)⁺ = 535. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 2.87-2.98 (m, 1 H), 3.24 - 3.35 (m, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 4.37 - 4.48 (m, J=17.43 Hz, 4 H), 7.09 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.07 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.35 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 5 H), 7.56 (d, J=9.09 Hz, 2 H), 7.63 (dd, J=4.80, 1.77 Hz, 1 H), 8.53 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H)。

【0301】

実施例 239

1 - (2 - (1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

239a. 1 - ベンゾイル - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 5 - イル ベンゾエート

キノリン - 5 - オール (540 mg、3.72 mmol)、10 % パラジウム / 木炭 (

10

20

30

40

50

Degussa、50%湿潤、100mg)を酢酸エチル中に希釈し、そして1気圧で18時間水素添加した。混合物をセライト^(登録商標)を通してろ過し、そして真空下で留去させた。該粗物質をジクロロメタン中で希釈した。塩化ベンゾイル(906μL、7.8mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.97mL、11.2mmol)を加え、そして該混合物をrtで3時間撹拌した。該混合物をEtOAc中に溶解し、塩化アンモニウムの飽和溶液および1M HCl溶液を用いて希釈し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、そして留去して、粗239a(1.31g)を得た。(M+H)⁺ = 358。

【0302】

239b. (5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン

10

239a(1.31g、3.66mmol)をTHF(20mL)中に希釈した。水(10mL)中の水酸化リチウムモノ水和物(769mg、18.3mmol)の溶液を加え、そして混合物を18時間撹拌した。該混合物をEtOAc中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、そして留去して、粗239b(560mg)を得た。(M+H)⁺ = 254。

【0303】

239c. (5-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン

20

DMF(10mL)中の239b(560mg、2.21mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン(525mg、3.31mmol)および炭酸セシウム(1.08g、3.31mmol)の混合物を、rtで18時間撹拌した。水(25mL)を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。該有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、そして留去して粗239c(800mg)を得た。(M+H)⁺ = 376。

【0304】

239d. (5-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)(フェニル)メタノン

30

エタノール(20mL)中の239c(800mg、2.13mmol)、亜鉛(697mg、10.7mmol)、および塩化アンモニウム(572mg、10.7mmol)の混合物を、24時間還流まで加熱した。該溶液をセライト^(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去して、粗239dを得た。該粗物質を次の工程に直接使用した。(M+H)⁺ = 346。

【0305】

239e. 1-(2-(1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

DMF(5mL)中の239d(400mg、1.13mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(256μL、1.7mmol)の混合物を、rtで3時間撹拌した。該溶液を、プレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、TFA塩の239e(272mg)を得た。(M+H)⁺ = 549。

【0306】

実施例239

40

239e(246mg、0.38mmol)をTHF(10mL)を用いて希釈し、そして-78℃まで冷却した。ブチルリチウム(1.6M/ヘキサン、2.28mmol)を加え、そして該反応混合物を2時間撹拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加えた。該溶液をrtまで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせ、乾燥し(MgSO₄)、そして留去した。該粗物質をプレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、TFA塩の実施例239(100mg)を得た。(M+H)⁺ = 445. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.68 - 1.78 (m, 2H), 2.40 (t, J=6.06 Hz, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 6.29 - 6.38 (m, 1H), 6.40 - 6.50 (m, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 1H), 7.03 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.09 Hz, 2H), 7.55 (d, J=9.09 Hz, 2H), 7.63 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9

50

.54 (s, 1 H)。

【0307】

実施例 240

1 - (2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 240 は、実施例 239 について記載するのと同様な方法を用いて製造した。(M + H)⁺ = 447。

【0308】

実施例 241

1 - (3 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリダジン - 4 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア 10

241a. 3 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) - 6 - クロロピリダジン

耐圧管中、rt で、3, 6 - ジクロロピリダジン (3.0 g、20.3 mmol)、2 - tert - ブチルフェノール (3.09 g、2.06 mmol)、炭酸カリウム (2.94 g、22.2 mmol) およびジオキサン (10 mL) の溶液を混合した。反応容器に攪拌バーを備え、窒素で 5 分間脱気し、封し、そして 130 ° で終夜 (~ 18 時間) 加熱した。該反応混合物を酢酸エチルを用いて抽出し、そして 1 N NaOH を用いて 2 回洗浄した。該水性の洗浄物を酢酸エチルを用いて 1 回抽出し直した。該有機物を合わせて MgSO₄ を用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (120 g、ISCO シリカゲルカラム、0 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン、30 分の勾配、15 % で 10 分間保持、50 mL / 分) により、白色固体の 241a (0.73 g) を得た。[M+H]⁺ = 263.2, 265.3 (塩素同位体)。

【0309】

241b. 3 - (2 - tert - ブチル - 6 - クロロフェノキシ) - 4, 6 - ジクロロピリダジン

241a (0.73 g、2.8 mmol) を POCl₃ (5 mL) 中に溶かした。発熱は、該フラスコの有意な加熱によって示された。該反応液を rt まで冷却し、そして塩素ガスを該反応混合物に 3 時間バブルした。溶媒を真空下で除去した。該残渣をジクロロメタン (15 mL) 中に溶かし、そして水を激しく攪拌しながら滴下した。EtOAc (100 mL) 中へ抽出し、そして水で 1 回およびブラインで 2 回洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g、ISCO シリカゲルカートリッジ、0 %、次いで 10 % 酢酸エチル / ヘキサン) による精製により、241b (380 mg) を得た。[M+H]⁺ = 331.1, 333.2 (塩素同位体パターン)。

【0310】

241c. 4 - アジド - 3 - (2 - tert - ブチル - 6 - クロロフェノキシ) - 6 - クロロピリダジン

DMF (4 mL) 中の 241b (380 mg、1.14 mmol) の溶液に、rt でアジ化ナトリウム (148 mg、2.28 mmol) を加えた。該反応液を 80 ° まで 30 分間加熱した。酢酸エチル (50 mL) 中に抽出し、そしてブラインで 1 回洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g、ISCO シリカゲルカートリッジ、0 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン、40 分の勾配、10 分間保持、30 mL / 分) により、241c (360 mg) を得た。[M+H]⁺ = 338.1。

【0311】

実施例 241

THF : MeOH (10 mL、1 : 2) 中の 241c (330 mg、0.98 mmol) の溶液に、rt で iPr₂Net (1 mL) および 5 % Pd / C (50 mg) を加えた。激しく攪拌しながら、溶媒の穏やかな気泡が観察されるまで、該容器を真空で注意深く排気した。次いで、該反応容器を水素ガス (1 気圧) で充填し、そして該反応液を rt で 50

～ 4 時間攪拌した。該反応液をセライトを通してろ過し、そして該パッドを T H F : M e O H (1 0 m L 、 1 : 2) を用いて洗浄して、3 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリダジン - 4 - アミンおよび 3 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - クロロフェノキシ)ピリダジン - 4 - アミンの分離不可能な混合物を得た。溶媒を乾固するまで除去し、そして該残渣をジクロロメタン (3 m L) 中に溶かし、そして 4 - t e r t - ブチルフェニルイソシアネート (2 5 0 m g) を加え、そして該反応液を r t で 3 時間攪拌した。ヘキサン (3 m L) を加え、そして該混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (4 0 g 、 AnaLogix RS-40 シリカゲルカートリッジ、2 0 % ～ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン、4 0 分間の勾配、1 0 分間の保持、3 0 m L / 分) による精製のためにシリカゲルにロードして、実施例 2 4 1 (4 7 m g) ($[M+H]^+ = 419$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.31 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H), 6.97 (dd, $J = 7.48$, 1.76, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.38 (dd, $J = 17.16$, 8.80 Hz, 4H), 7.51 (dd, $J = 7.48$, 1.76 Hz, 1 H), 8.48 (d, $J = 5.72$, 1H), 8.65 (d, $J = 5.72$, 1H))、および 1 - (3 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - クロロフェノキシ)ピリダジン - 4 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア (7 0 m g) ($[M+H]^+ = 453.2 \&\#38; 455.2$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.28 (s, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 6.97 (d, $J = 8.8$, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.8$, 2.64 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 2.64$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J = 5.72$, 1H), 8.60 (d, $J = 5.72$, 1H)) を得た。

10

【 0 3 1 2 】

表 5 中に例示する実施例 2 4 2 ～ 2 6 2 は、実施例 1 ～ 4 について上記するのと同様に製造した。表 6 中に例示する実施例 2 6 3 ～ 2 7 5 は、上記の実験方法に従って同様に製造した。

20

【 0 3 1 3 】

実施例 2 7 6 . (E) - 1 - (2 - (4 - フルオロスチリル)フェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

2 7 6 a . 1 - (2 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

D M F (3 2 m L) 中の 2 - ブロモベンゼンアミン (2 . 7 5 g 、 1 6 . 7 m m o l) および 1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (3 . 2 5 g 、 1 6 . 7 m m o l) の混合物を、2 3 で 5 日間攪拌した。該溶液を真空下で濃縮し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage^(登録商標)、シリカ、2 5 % ヘキサン / 塩化メチレンの勾配) によって精製して、灰色固体の 2 7 6 a (5 . 0 5 g 、 8 4 %) を得た。 $(M+H)^+ = 376$ 。

30

【 0 3 1 4 】

実施例 2 7 6

テフロン^(登録商標) キャップを有する 1 ドラムのバイアルを排気し、そしてアルゴンで逆充填した。該フラスコを、2 7 6 a (3 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l)、(E) - 4 - フルオロスチリルボロン酸 (1 6 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l)、脱気した D M E (1 m L)、脱気した 2 M Na_2CO_3 (8 0 μ L 、 0 . 1 6 m m o l)、 $Pd(PPh_3)_4$ (4 . 5 m g 、 0 . 0 0 4 m m o l) で満たし、そして該混合物を 9 0 で 3 0 時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、グラスマイクロファイバーを有する 0 . 4 5 μ m P T F E フィルターを通してろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣を、プレパラティブ H P L C (溶媒 A : 1 0 % アセトニトリル - 9 0 % 水 + 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B : 9 0 % アセトニトリル - 1 0 % 水 + 0 . 1 % T F A 、7 分間の勾配内で 2 0 % B ～ 1 0 0 %、カラム : YMC パック C-18 20 \times 100 mm、流速 = 2 0 m L / 分) によって精製して、実施例 2 7 6 (4 m g 、 1 2 %) を得た。 $(M+H)^+ = 417$ 。

40

【 0 3 1 5 】

表 6 中に例示する実施例 2 7 7 ～ 2 7 9 は、実施例 2 7 6 に記載するのと同様な方法を用いて製造した。

【 0 3 1 6 】

50

表 1 中に例示する実施例 280 ~ 364 および実施例 367 ~ 412 は、実施例 1 ~ 4 について上記するのと同様に製造した。

【0317】

実施例 365

1 - (2 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

365 a. 2 - ブロモ - 3 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ)ピリジン

撹拌バーを備えた耐圧容器内のジオキサン (20 mL) 中の 2 - フルオロ - 3 - ニトロピリジン (2.7 g、19.0 mmol)、2 - ブロモ - 3 - ヒドロキシピリジン (3.4 g、19.5 mmol) および炭酸カリウム (4.3 g、32 mmol) の混合物を、100 まで終夜 (~ 16 時間) 加熱した。該反応液を rt まで冷却し、そして該混合物を酢酸エチル (150 mL) を有する分液ろうとに移した。該有機抽出物を飽和 NaHCO₃ (~ 150 mL) を用いて 2 回洗浄し、そして該洗浄物を酢酸エチルを用いて 1 回抽出し直した。該有機抽出物を合わせて MgSO₄ を用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮して黄色固体を得た。酢酸エチルを用いてトリチュレートし、次いで少量部のヘキサンを加えた。固体を集め、そしてヘキサン中の 50 % 酢酸エチルの少量部を用いてすすいで、365 a (4.8 g) を得た。(M+H)⁺ = 298.0。

10

【0318】

365 b. 2 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イルオキシ)ピリジン - 3 - アミン

窒素下、365 a (4.66 g、15.6 mmol) をメタノール (50 mL) および酢酸 (15 mL) 中に溶かした。鉄粉 (6.4 g) および大きな撹拌バーを加えた。該反応容器に還流冷却器を備え、次いで該反応液を 80 まで 2 時間加熱した。該反応液を rt まで冷却し、セライトのパッドを通してろ過し、そして該パッドをメタノールを用いて十分に洗浄した。溶媒を真空下で除去した。該残渣をジクロロメタン中に溶かし、固体を除去し、そして最少量のジクロロメタンを用いてすすぎ、そして固体を廃棄した。溶媒を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶かし、そして 2 回水洗した。水性洗浄物を酢酸エチルを用いて 1 回抽出し直した。該有機物を合わせて MgSO₄ を乾燥して、ろ過し、そして 365 b (4.2 g) を得た。(M+H)⁺ = 266 & 268 (臭素同位体パターン)。

20

【0319】

365 c. 1 - (2 - (2 - ブロモピリジン - 3 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

ジクロロメタン (3 mL) 中の 365 b (496 mg、1.86 mmol) の溶液に rt で、4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (416 mg、2.05 mmol) を加えた。該反応液を rt で終夜撹拌した。該反応液をヘキサン (~ 3 mL) で希釈し、そして該混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (40 g Analogix、ヘキサン中の 0 ~ 40 % 酢酸エチルの勾配を 45 分間、5 分間保持、40 mL / 分) のためにシリカゲルカートリッジにロードして、365 c (656 mg) を得た。(M+H)⁺ = 469 & 471 (臭素同位体パターン)。

30

【0320】

実施例 365

365 c (70 mg、0.150 mmol)、シクロペンテニルボロン酸 (21 mg、0.185 mmol)、炭酸ナトリウム (60 mg)、トルエン (1 mL)、メタノール (0.25 mL) の混合物を、窒素を用いて 10 分間脱気した。Pd(PPh₃)₄ (5 mg) を加え、そして該反応液を窒素を用いて更に 5 分間脱気した。該反応液をキャップし、そして 80 で終夜加熱した。酢酸エチル (2 mL) を加え、該反応液をろ過し、そして濃縮した。プレパ HPLC (28mm x 100 mm C18, 20 ~ 100 % B 溶媒、10 分間勾配、2 分間保持、25 mL / 分、A 溶媒 = 10 % MeOH / 水 + 0.1 % TFA、B 溶媒 = 90 % MeOH / 水 + 0.1 % TFA) による精製により、標題化合物 (~ 10 mg) を得た。(M+H)⁺ = 457.1。

40

50

【 0 3 2 1 】

実施例 3 6 6

1 - (2 - (2 - シクロペンチルピリジン - 3 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

メタノール (2 m L) 中の実施例 3 6 5 (~ 5 m g) の溶液に、 5 % P d / C を加えた。溶媒が静かに気泡を発生するまで、弱い真空で該容器を排気した。次いで、水素ガスを加え、そして溶液に 5 分間バブルした。次いで、該反応液を水素下で 3 0 分間撹拌した。そのものをセライトを通し、そして T H F : メタノール (1 : 1 、 2 × 1 0 m L) を用いてすすいだ。溶媒を除去した。プレパ H P L C (20mm × 100 mm C18、 2 0 ~ 1 0 0 % B 溶媒、 1 0 分間勾配、 2 分間保持、 2 0 m L / 分、 A 溶媒 = 1 0 % M e O H / 水 + 0 . 1 % T F A 、 B 溶媒 = 9 0 % M e O H / 水 + 0 . 1 % T F A) による精製により、標題化合物 (4 . 5 m g) を得た。 $(M+H)^+ = 459.1$ 。

10

【 0 3 2 2 】

実施例 4 1 3

1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 - { 2 - [2 , 4 , 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル} - ウレア

4 1 3 a . 2 - [2 , 4 , 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) - フェノール

2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (3 m L) 中の 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェノール (6 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l) の混合物を、 p - T s O H (1 m g) を用いて r t で処理し、そして 3 0 ° で 3 時間撹拌した。次いで、該混合物を酢酸ナトリウム (2 m g) を用いて処理し、そして溶媒を減圧下で除去した。該残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中のトルエン勾配 (5 0 ~ 5 2 %) を使用) によって精製して、白色固体の 4 1 3 a (4 2 m g 、 4 0 % 収率) を得た。 $(M-H) = 267$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.19(s, 3 H), 1.45(s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.10 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 2.60 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.94 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 8.15 (s(br), 1H)。

20

【 0 3 2 3 】

4 1 3 b . 3 - ニトロ - 2 - [2 - (2 , 4 , 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) - フェノキシ] - ピリジン :

4 1 3 b は、実施例 2 a について記載する方法に従って、 4 1 3 a および 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジンから製造した。 $(M+H)^+ = 391$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 0.85 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.11 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.11-7.13 (m, 2 H), 7.15-7.18 (m, 2 H), 7.20-7.26 (m, 3 H), 7.57 (m, 1H), 8.40-8.44 (m 2 H)。

30

【 0 3 2 4 】

4 1 3 c . 2 - [2 - (2 , 4 , 4 - トリメチル - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) - フェノキシ] - ピリジン - 3 - イルアミン

酢酸エチル (5 . 1 m L) 中の 4 1 3 b (4 9 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の混合物を、 1 0 % P d / C (1 0 m g) を用いて処理し、そして H_2 (1 気圧) 下、 3 5 ° で 1 7 時間撹拌した。該混合物を 1 0 % P d / C (1 0 m g) を用いて再処理し、そして H_2 (1 気圧) 下、 4 0 ° で 1 時間撹拌した。該混合物をガラスマイクロファイバー紙を通してろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮して、 4 1 3 c (3 5 m g 、 1 0 0 % 収率) を得た。 $(M+H)^+ = 361$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 0.87 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.12 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 14.2 Hz, 1 H) 3.92 (s (br), 2 H), 6.87-6.92 (m, 3 H), 6.99-7.08 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 7.13-7.20 (m, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H)。

40

【 0 3 2 5 】

実施例 4 1 3 :

実施例 2 について記載する方法に従って、 4 1 3 c および p - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。 $(M+H)^+ = 564$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 0.

50

88 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.03 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 2.53 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 6.55 (s(br), 1 H), 6.90-6.97 (m, 3 H), 7.05-7.26 (m, 8 H), 7.37-7.39 (m, 2 H), 7.53 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.53 (m, 1 H)。

【0326】

実施例 4 1 4

1 - (2 - (2 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

1 - (2 - (2 - アセチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア (25 mg、0.057 mmol) を、エチレングリコール (600 μ L) 中に置き、次いでオルトギ酸トリエチル (11 μ L、0.64 mmol)、続いてテトラブチルアンモニウムトリブロミド (3 mg、0.0057 mmol) を加え、そして該混合物を 95 で 5 時間加熱した。該反応混合物を 23 まで冷却し、メタノールを加え、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 A: 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.05% NH_4OAc ; 溶媒 B: 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.05% NH_4OAc 、7 分間の勾配内で 20% B ~ 100% を有する; カラム: YMC パック C-18 20 \times 100 mm、流速 = 20 mL / 分) によって精製して、実施例 4 1 4 (10 mg、38%) を得た。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 476$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.67 (3 H, s), 3.52 (2 H, t, J=6.82 Hz), 3.70 - 3.76 (2 H, m), 6.99 (1 H, dd, J=7.83, 4.80 Hz), 7.14 (1 H, dd, J=8.08, 1.01 Hz), 7.25 (1 H, td, J=7.52, 1.14 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.59 Hz), 7.39 (1 H, td, J=7.64, 1.64 Hz), 7.53 (1 H, dd, J=7.71, 1.64 Hz), 7.56 (2 H, d), 7.59 (1 H, dd, J=4.80, 1.77 Hz), 8.50 (1 H, dd, J=7.83, 1.77 Hz), 8.61 (1 H, s), 9.64 (1 H, s)。

【0327】

実施例 4 1 5 および実施例 4 1 6

1 - (2 - (3 - (2 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル)プロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア、および
1 - (2 - (3 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル)ウレア

1 - (2 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア (実施例 4 1 8) (37 mg、0.083 mmol)、およびジ - tert - ブチル ジエチルホスホラミダイト (27 μ L、0.083 mmol) を、THF (1 mL) 中に置き、そしてテトラゾール (17 mg、0.248 mmol) を加えた。該反応が進行しないので、該混合物を 60 で 16 時間加熱した。次いで、該反応混合物を -40 まで冷却し、そして m - CPBA (36 mg、0.218 mmol) を加え、そして 23 で 16 時間攪拌した。10% 亜硫酸水素ナトリウムの水溶液 (2 mL) を加え、そして 10 分間攪拌した。酢酸エチルを加え、相分離した。該有機層を 10% 亜硫酸水素ナトリウムの水溶液、0.5 N 水酸化ナトリウムを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣を、プレパラティブ HPLC (溶媒 A: 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.1% TFA; 溶媒 B: 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.1% TFA、7 分間勾配内で 20% B ~ 100%; カラム: YMC パック C-18 20 \times 100 mm、流速 = 20 mL / 分) によって精製して、実施例 4 1 5 (8 mg、16%) および実施例 4 1 6 (5 mg、11%) を得た。実施例 415: $(\text{M}+\text{H})^+ = 498$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 2.13 (6 H, s), 6.84 - 6.87 (1 H, m), 6.92 (1 H, t, J=2.02 Hz), 7.08 - 7.11 (2 H, m, J=5.05, 5.05, 2.78 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.59 Hz), 7.38 (1 H, t, J=8.08 Hz), 7.52 - 7.56 (2 H, m), 7.67 (1 H, dd, J=4.67, 1.64 Hz), 8.53 (1 H, dd, J=7.96, 1.64 Hz), 8.68 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.50 (1 H, s)。実施例 416: $(\text{M}+\text{H})^+ = 430$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 2.10 (3 H, s), 5.12 - 5.14 (1 H, m, J=1.52 Hz), 5.47 (1 H, s), 7.07 - 7.12 (2 H, m), 7.28 - 7.33 (3 H, m), 7.35 - 7.43 (2 H, m), 7.51 - 7.59 (2 H, m), 7.65 - 7.74 (1 H, m), 8.54 (1 H, dd, J=7.83, 1.77 Hz), 8.73 (1 H, s), 9.55

(1 H, s)。

【0328】

実施例 417

1 - (2 - (2 - (4 - エトキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

417a. 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

0 で、ヘキサン中の n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6 M、4.95 mL、7.9 mmol) の溶液を、ジエチルエーテル (10 mL) 中の 2 - プロモフェノール (0.4 mL、3.45 mmol) の溶液に加えた。該混合物を rt まで昇温させ、2 時間攪拌し、その後、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (448 μ L、1.3 mmol) の添加のために、そのものを -78 まで冷却した。該混合物を 0 で 2 時間攪拌し、そして塩化アンモニウムの飽和溶液 (30 mL) を加えた。酢酸エチルを加え、そして該分離した水相を酢酸エチル (3 x 50 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相 HPLC によって精製した。(M - H) = 193。

10

【0329】

417b. 2 - (4 - エトキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フェノール

p - トルエンスルホン酸 (10 mg、0.05 mmol) を、エタノール (3 mL) 中の 417a (60 mg、0.3 mmol) の溶液に rt で加えた。該混合物を室温で 16 時間攪拌し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加えた。該溶媒を減圧下で除去し、そして該残渣をジクロロメタン (3 x 25 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、留去し、そして該残渣を逆相 HPLC によって精製した。(M - H) = 222。

20

【0330】

417c. 2 - (2 - (4 - エトキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

417c は、2a および 2b についての方法に従って、417b から製造した。(M + H) = 315。

【0331】

実施例 417

実施例 2 について製法に従って、417c および p - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。(M - H) = 516. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.79 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.12 (m, 4H), 3.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.51 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.67 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.60 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

30

【0332】

実施例 418

1 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

40

実施例 418 は、実施例 132 について記載するのと同様な方法を用いて製造した。(M + H)⁺ = 474。

【0333】

表 2 中に例示する実施例 419 ~ 503 は、実施例 86 および 46 ~ 52 についての上記の実験方法に従って同様に製造した。表 3 中の実施例 504 ~ 580 は、実施例 56 ~ 63 および 76 ~ 77 について記載する方法に従って、同様に製造した。

【0334】

実施例 581

1 - (6 - シアノ - 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

50

5 8 1 a . 2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノール

4 1 7 b について記載する方法に従って、2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル)フェノール (J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 771)、p - トルエンスルホン酸、およびエタノールから製造した。

【 0 3 3 5 】

5 8 1 b . 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミン

2 a および 2 b についての方法に従って、5 8 1 a から製造した。

【 0 3 3 6 】

5 8 1 c . 6 - ブロモ - 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミン 10

反応式 5 に記載する方法を用いて、製造した。(M - EtO) = 305, 307。

【 0 3 3 7 】

5 8 1 d . 5 - アミノ - 6 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピコリノニトリル :

反応式 5 に記載する方法を用いて、製造した。(M - H) = 296。

【 0 3 3 8 】

実施例 5 8 1 :

実施例 2 について記載する方法に従って、5 8 1 d および p - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。(M - H) = 499. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.75 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.58 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.81 (s, 1H)。 20

【 0 3 3 9 】

実施例 5 8 2 .

1 - (6 - ブロモ - 2 - (2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 5 8 2 は、実施例 2 について記載する方法に従って、6 - ブロモ - 2 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - アミンおよび p - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートから製造した。(M - EtO) = 508, 510. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 3.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 6H), 7.56 (m, 4H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。 30

【 0 3 4 0 】

表 4 中に例示する実施例 5 8 3 ~ 5 9 4 は、実施例 8 4 ~ 8 5 について記載するのと同様に製造した。表 5 中に例示する実施例 5 9 5 ~ 6 1 2 と実施例 6 1 4 ~ 6 1 6、表 6 中に例示する実施例 6 1 7 ~ 6 2 4、表 1 中に例示する実施例 6 2 5、および表 3 中に例示する実施例 6 2 6 ~ 6 2 7 を、実施例 1 ~ 4 について上記するのと同様に製造した。

【 0 3 4 1 】

実施例 6 2 8

1 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (1 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ)エチル)フェニル)ウレア 40

1 - (4 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル)ウレア (2 1 3 a) (2 0 . 2 m g) を、乾燥トルエン (2 m L) 中に溶解した。R (+) - メチルベンジルアミン (1 2 . 1 m g 、 0 . 1 m m o l 、 2 当量) および T E A (1 0 . 1 μ L 、 0 . 0 7 2 m m o l 、 1 . 4 4 当量) を加えた。次いで、この混合物に、トルエン中の T i C l ₄ (I V) (1 M 溶液) (2 8 μ L 、 0 . 5 6 当量) を加え、その結果、該反応混合物の温度を 6 0 以下に保った。該混合物を r t で終夜攪拌した。A c O E t (2 m L) を加え、そして該混合物を 1 N N a O H 溶液 (2 × 2 m L) を用いて洗浄した。該有機層を M g S O ₄ を用いて乾燥し、そして濃縮して油状物 (4 50

1.5 mg)を得た。該粗シッフ塩基を、いずれの精製することなく、MeOH (3 mL)と混合し、そしてラネーNiの存在下で還元し、プレパラティブHPLC (B法)を用いて更に精製後に、目的の実施例628を得た。 $C_{32}H_{36}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 509.32 1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.40 (s, 9H); 1.59 (d, J=6.6 Hz, 6H); 4.0-4.11 (m, 2 H); 6.87 (dd, J=7.9 Hz および J=1.3 Hz, 1H); 7.09 (q, J=7.9 Hz および J=4.8 Hz, 1 H), 7.15-7.26 (m, 4 H), 7.3-7.35 (m, 2 H), 7.45-7.53 (m, 4 H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J=4.8 Hz および J=1.76 Hz, 1 H); 8.58 (dd, J=8.1 Hz および J=1.5 Hz, 1H)。

【0342】

実施例213または実施例628中の方法に従って、そして適当な求核体を用いて、表2中に例示する実施例214～216および218～221を製造し、そして公知のエナントオマー分離方法に従って分割した。

【0343】

実施例214A

(S)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-(メチル(チオフエン-2-イルメチル)アミノ)エチル)フェニル)ウレア

実施例214B

(R)-1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(1-(メチル(チオフエン-2-イルメチル)アミノ)エチル)フェニル)ウレア

【0344】

実施例629

1-(2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

629a. 2-(2-(ヒドロキシメチル)-6-(メトキシメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール

THF (20 mL)中の7-(メトキシメトキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン (Tetrahedron 2003, 59, 3201-3217) (1 g、5.15 mmol)を-78で攪拌した。メチルマグネシウムブロミド (Et₂O中の3.0 M、6.9 mL、20.5 mmol)を加え、そして混合物をrtまで昇温させ、30分間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液をrtまで昇温し、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄を用いて乾燥し、そして留去した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (25～50%酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製して、目的の物質 (160 mg)を得た。

【0345】

629b. 3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-オール

CCl₄ (2 mL)中の629a (160 mg、0.71 mmol)、トリフェニルホスフィン (185 mg、0.71 mmol)の混合物を、80で6時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製して、目的の物質 (65 mg)を得た。 $(M+H)^+$ = 163。

【0346】

629c. 2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)-3-ニトロピリジン

DMF (4 mL)中の629b (65 mg、0.4 mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン (94 mg、0.6 mmol)および炭酸セシウム (195 mg、0.6 mmol)の混合物を、80で2時間攪拌した。該混合物を、プレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、目的の物質 (115 mg)を得た。 $(M+H)^+$ = 287。

【0347】

629d. 2-(3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルオキシ)ピリジン-3-アミン

エタノール (10 mL)中の629c (115 mg、0.4 mmol)、亜鉛 (261 mg、4.0 mmol)、

mg、4 mmol)、および塩化アンモニウム(214 mg、4 mmol)の混合物を、2時間還流するまで加熱した。該溶液をセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。粗物質を、次の工程に直接に使用した。(M+H)⁺ = 257。

【0348】

実施例629

THF(5 mL)中の629d(103 mg、0.4 mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(90 μL、0.6 mmol)の混合物を、rtで72時間撹拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製した(132 mg)。(M+H)⁺ = 460. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.35 (s, 6 H), 5.00 (s, 2 H), 6.98 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, J=8.08, 7.83, 7.71, 7.71 Hz, 3 H), 7.52 - 7.58 (m, 3 H), 7.66 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H)。

【0349】

実施例630

2-フルオロ-6-(3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸メチル

630a. 2-フルオロ-6-ヒドロキシ安息香酸メチル

CH₂Cl₂(20 mL)中の2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)安息香酸メチル(European Journal of Organic Chemistry 2001, 15, 2911-2915)(0.92 g、4.29 mmol)およびプロモトリメチルシラン(567 μL、4.29 mmol)の混合物を、20℃で5日間撹拌した。プロモトリメチルシラン(567 μL、4.29 mmol)を再び加え、そして撹拌を18時間続けた。ヨードトリメチルシラン(700 μL、4.29 mmol)を加え、そして撹拌を2時間続けた。メタノール(20 mL)および1 N クエン酸溶液を加え、そして該反応混合物を1時間撹拌した。該反応混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄を用いて乾燥し、そして留去して目的の物質(780 mg)を得た。

【0350】

630b. 2-フルオロ-6-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)安息香酸メチル

DMF(10 mL)中の630a(714 mg、4.2 mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン(1.09 g、6.9 mmol)および炭酸セシウム(2.25 g、6.9 mmol)の混合物を、80℃で2時間撹拌した。水を加え、そして該混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し(MgSO₄)、そして真空下で留去して最終生成物を得た。該粗物質を、次の工程に直接に使用した。(M+H)⁺ = 293。

【0351】

630c. 2-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)-6-フルオロ安息香酸メチル

エタノール(20 mL)中の630b(1.22 g、4.2 mmol)、亜鉛(2.74 g、42 mmol)、および塩化アンモニウム(2.24 g、42 mmol)の混合物を、2時間還流するまで加熱した。該溶液をセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。粗物質を、次の工程に直接に使用した。(M+H)⁺ = 263。

【0352】

実施例630

THF(20 mL)中の630c(1.1 g、4.2 mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(1.04 mL、6.9 mmol)の混合物を、rtで72時間撹拌した。該混合物を留去し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(20~40%酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製した(1.1 g)。(M+H)⁺ = 466. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 3.57 (s, 3 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.22 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.29 (td, J=8.84, 5.05 Hz, 3 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 8.54 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

【0353】

実施例 6 3 1

1 - (2 - (2 - アセチル - 3 - フルオロフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

2 - フルオロ - 6 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸メチル (250 mg、0.54 mmol) を THF (10 mL) 中に希釈し、そして -78 まで冷却した。メチルマグネシウムブロミド (Et₂O 中の 3.0 M、1.07 mL、3.22 mmol) を加え、そして該混合物を rt まで昇温し、18 時間撹拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして撹拌を 30 分間続けた。該溶液を、セライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして酢酸エチルを用いて洗浄した。該有機相を留去し、そして粗物質をプレパラティブ HPLC を用いて精製して、目的の物質 (20 mg) を得た。 (M+H)⁺ = 450. ¹H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 2.33 - 2.40 (m, J=1.77 Hz, 3 H), 7.07 - 7.18 (m, 3 H), 7.27 (d, J=8.84 Hz, 2 H), 7.56 (td, J=8.34, 6.57 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 8.20 (s, 1 H), 8.67 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H)。

【0354】

実施例 6 3 2

1 - (2 - (2 - (シクロヘキシルメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア
1 - (2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア (238 mg、0.034 mmol)、シクロヘキサンカルボキサアルデヒド (38 mg、0.034 mmol)、酢酸 (50 μL) の混合物を、NMP (0.75 mL) およびオルトギ酸トリメチル (0.5 mL) に加え、そして rt で 2.5 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素 (36 mg) を加え、そして撹拌を 18 時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液 (50 容量%、0.5 mL) を加え、そして反応混合物を、プレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、目的の物質 (5.4 mg) を得た。 (M+H)⁺ = 541. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.6-1.9 (m, 10 H), 2.32 (m, 1 H), 3.04-3.06 (m, 2 H), 3.66-3.75 (m, 2 H), 4.31-4.43 (m, 2 H), 4.60-4.70 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=8.08 Hz, 2 H), 7.39 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=9.09 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=4.80, 1.76 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=7.84 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

【0355】

実施例 6 3 3

1 - (2 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

6 3 3 a. (4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)(フェニル)メタノン

THF (20 mL) 中の 1 - ヨード - 2 - (メトキシメトキシ)ベンゼン (Tetrahedron Asymmetry 1999, 10(6), 1069-1078) (2 g、7.6 mmol) を、0 まで冷却した。イソプロピルマグネシウムブロミド (Et₂O 中の 2.0 M、3.8 mL、7.6 mmol) を加え、そして混合物を 0 で 30 分間撹拌し、-78 まで冷却した。THF (10 mL) 中の 1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - オン (1.7 g、8.36 mmol) の溶液を加え、そして撹拌を 30 分間続けた。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液を rt まで昇温し、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ を用いて乾燥し、そして留去した。該粗生成物を次の工程に直接に使用した (2.43 g)。 (M+H)⁺ = 342, (M+H-H₂O)⁺ = 324。

【0356】

6 3 3 b. (4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペリジン - 1 - イル)(フェニル)メタノン

トリフルオロ酢酸 (10 mL) 中の 6 3 3 a (2.43 g、7.1 mmol)、トリエチルシラン (3.4 mL、21.3 mmol) の混合物を、60 で 3 時間撹拌した。該

混合物を一部留去し、そしてシリカゲルパッド (1 0 0 % ヘキサン ~ 1 0 0 % 酢酸エチル) を用いて精製した。該酢酸エチル部を留去し、そして生成物を MeOH (2 0 m L) および 4 N HCl (2 m L) 中に希釈し、そして 3 日間撹拌した。得られた固体をろ過によって集め、そして風乾して目的の物質 (3 4 0 m g) を得た。 $(M+H)^+ = 282$ 。

【 0 3 5 7 】

6 3 3 c . (4 - (2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (フェニル) メタノン

DMF (1 0 m L) 中の 6 3 3 b (3 4 0 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (3 1 3 m g 、 1 . 9 7 m m o l) および炭酸セシウム (6 4 2 m g 、 1 . 9 7 m m o l) の混合物を、 2 0 で 1 8 時間撹拌した。該混合物をシリカゲルのパッド (酢酸エチルを使用) を通して直接にろ過した。該粗生成物を次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 404$ 。

10

【 0 3 5 8 】

6 3 3 d . (4 - (2 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (フェニル) メタノン

エタノール (2 0 m L) 中の 6 3 3 c (5 2 8 m g 、 1 . 3 1 m m o l) 、 亜鉛 (8 5 6 m g 、 1 3 . 1 m m o l) 、 および塩化アンモニウム (7 0 0 m g 、 1 3 . 1 m m o l) の混合物を、還流するまで 2 時間加熱した。該溶液をセライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質を次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 374$ 。

20

【 0 3 5 9 】

実施例 6 3 3

DMF (1 0 m L) 中の 6 3 3 d (4 8 9 m g 、 1 . 3 1 m m o l) 、 1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (2 5 7 μ L 、 1 . 7 m m o l) の混合物を、 r t で 2 時間撹拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブ HPLC を用いて精製した (5 5 0 m g) 。 $(M+H)^+ = 577$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) ppm 1.63 (s, 2 H) , 1.73 - 1.81 (m, 1 H) , 2.92 - 3.03 (m, 2 H) , 3.39 - 3.50 (m, 2 H) , 3.53 - 3.59 (m, 1 H) , 4.49 - 4.61 (m, 1 H) , 7.01 - 7.09 (m, 2 H) , 7.21 - 7.32 (m, 5 H) , 7.33 - 7.42 (m, 5 H) , 7.46 (dd, J=7.33, 2.02 Hz, 1 H) , 7.51 - 7.59 (m, 3 H) , 7.64 (dd, J=4.80, 1.77 Hz, 1 H) , 8.53 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) , 8.76 (s, 1 H) , 9.55 (s, 1 H) 。

30

【 0 3 6 0 】

実施例 6 3 4

1 - (2 - (2 - (1 - ネオペンチルピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレア

6 3 4 a . 1 - (2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレア

実施例 6 3 3 (5 0 0 m g 、 0 . 8 7 m m o l) を THF (1 0 m L) 中に希釈し、そして - 7 8 まで冷却した。 n - ブチルリチウム (1 . 6 M / ヘキサン、 2 . 7 m L 、 4 . 3 3 m m o l) を加え、そして該反応混合物を 1 5 分間撹拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液を r t まで昇温し、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、 $MgSO_4$ を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質を、固相抽出 (SCX 樹脂) (3 0 0 m g) を用いて直接に精製した。 $(M+H)^+ = 473$ 。

40

【 0 3 6 1 】

実施例 6 3 4

6 3 4 a (2 0 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) 、 トリメチルアセトアルデヒド (4 9 μ L 、 0 . 4 2 m m o l) 、 酢酸 (5 0 μ L) を、 NMP (0 . 7 5 m L) およびオルトギ酸トリメチル (0 . 5 m L) に加え、そして r t で 2 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素 (4 4 m g) を加え、そして撹拌を 1 8 時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液 (5 0 容量 % 、 0 . 5 m L) を加え、そして反応混合物をプレパラティブ HPLC を用いて

50

直接に精製して、目的の物質 (1 5 m g) を得た。 $(M+H)^+ = 543$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) ppm 0.98 - 1.03 (m, 9 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 2.09 (d, $J=12.63$ Hz, 2 H), 2.91 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 3.07 - 3.16 (m, 2 H), 3.20 (s, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.64 - 7.68 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.54 (dt, $J=7.89, 1.99$ Hz, 1 H), 8.72 - 8.80 (m, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

【 0 3 6 2 】

実施例 6 3 5

1 - (2 - (2 - (4 - メトキシベンジル)イソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

10

6 3 5 a . 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

トルエン (2 0 m L) 中の 4 - ヒドロキシイソベンゾフラン - 1 , 3 - ジオン (1 g、6 . 0 9 m m o l)、4 - メトキシベンジルアミン (1 . 4 5 m L、1 2 . 1 8 m m o l) の混合物を、ディーン - スターク装置中で還流下、1 8 時間撹拌した。該混合物を冷却し、そして得られる固体をろ過によって集め、そして風乾した (1 . 3 3 g)。 $(M+H)^+ = 282$ 。

【 0 3 6 3 】

6 3 5 b . 2 - (4 - メトキシベンジル)イソインドリン - 4 - オール

T H F (2 0 m L) 中の 6 3 5 a (1 . 3 3 g、4 . 7 0 m m o l)、水素化アルミニウムリチウム (7 1 3 m g、1 8 . 8 m m o l) の混合物を、r t で 1 8 時間撹拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして混合物を 3 0 分間撹拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして酢酸エチルを用いて洗浄した。該有機相を留去し、そして得られた該粗物質を次の工程に直接に使用した (6 8 6 m g)。 $(M+H)^+ = 256$ 。

20

【 0 3 6 4 】

6 3 5 c . 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ)イソインドリン

D M F (1 0 m L) 中の 6 3 5 b (6 8 6 m g、2 . 6 9 m m o l)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (8 5 3 m g、5 . 3 8 m m o l) および炭酸セシウム (8 5 3 m g、8 . 0 7 m m o l) の混合物を、8 0 ° で 3 時間撹拌した。水を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。該有機相を乾燥し ($M g S O_4$)、ろ過し、そして留去して粗生成物 (2 6 0 m g) を得た。 $(M+H)^+ = 378$ 。

30

【 0 3 6 5 】

6 3 5 d . 2 - (2 - (4 - メトキシベンジル)イソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - アミン

エタノール (2 0 m L) 中の 6 3 5 c (2 6 0 m g、0 . 6 9 m m o l)、亜鉛 (4 5 1 m g、6 . 9 m m o l) および塩化アンモニウム (3 6 9 m g、6 . 9 m m o l) の混合物を、還流するまで 2 時間加熱した。該溶液をセライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質を次の工程に直接に使用した。 $(M+H)^+ = 348$ 。

40

【 0 3 6 6 】

実施例 6 3 5

T H F (1 0 m L) 中の 6 3 5 d (2 4 0 m g、0 . 6 9 m m o l)、1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1 5 7 μ L、1 . 0 4 m m o l) の混合物を、r t で 2 時間撹拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブ H P L C を用いて精製した (1 6 4 m g)。 $(M+H)^+ = 551$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) ppm 3.67 - 3.78 (m, 4 H), 4.39 (s, 2 H), 6.84 - 6.94 (m, 1 H), 7.00 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=7.96, 4.93$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.31 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 3 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.70 (dd, $J=4$.

50

80, 1.52 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。
。

【0367】

実施例 636

1 - (2 - (2 - ネオペンチルイソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

636a. 1 - (2 - (イソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の実施例 635 (144 mg、0.26 mmol)、クロロギ酸 1 - クロロエチル (700 μL、6.5 mmol) の混合物を、18 時間還流した。MeOH を加え、そして還流を 2 時間続けた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、そして該混合物を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。該有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして留去した。該粗物質をプレパラティブ HPLC を用いて精製した (41 mg)。(M+H)⁺ = 431。

【0368】

実施例 636

実施例 636a (15 mg、0.035 mmol)、トリメトキシアセトアルデヒド (38 μL、0.35 mmol)、酢酸 (50 μL) を、NMP (0.75 mL) およびオルトギ酸トリメチル (0.5 mL) に加え、そして rt で 2 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素 (35 mg) を加え、そして撹拌を 18 時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液 (50 容量%、0.5 mL) を加え、そして反応混合物をプレパラティブ HPLC を用いて直接に精製して、目的の物質 (9.4 mg) を得た。(M+H)⁺ = 501. ¹H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 0.85 - 0.94 (m, 9 H), 2.44 - 2.55 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 4.10 - 4.19 (m, 2 H), 6.96 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.21 - 7.29 (m, 3 H), 7.62 - 7.69 (m, 3 H), 8.26 (s, 1 H), 8.67 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H)。

【0369】

実施例 637

1 - (2 - (2 - ネオペンチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

637a. 2 - ブロモ - 5 - メトキシフェネチルカルバミン酸 tert - ブチル

THF (100 mL) 中の 2 - (3 - メトキシフェニル)エタンアミン (10 g、66.13 mmol) および二炭酸ジ tert - ブチル (14.4 g、66.13 mmol) の混合物を、rt で 2 時間撹拌した。該反応混合物を留去し、そして該粗物質をアセトン (150 mL) 中に希釈し、0 まで冷却した。N - ブロモスクシンイミド (11.77 g、66.13 mmol) を加え、そして該反応混合物を 2 時間撹拌した。該反応混合物をいくらか留去し、沈降物が得られるまでヘキサンを加えた。該溶液を 0 まで 30 分間冷却し、そして該固体をろ過によって除去した。該有機相を留去して、目的の物質 (23.33 g) を得た。(M+H)⁺ = 330, 332 (臭素パターン)。

【0370】

637b. 3 - (2 - アミノエチル) - 4 - ブロモフェノール臭化水素塩

CH₂Cl₂ (200 mL) 中の 637a (10 g、30.3 mmol) を -78 で撹拌した。三臭化ホウ素 (CH₂Cl₂ 中の 1.0 M、60.6 mL、60.6 mmol) を加え、そして混合物を rt まで昇温し、30 分間撹拌した。水を加え、そして得られた固体をろ過によって単離し、真空下で乾燥した (13.2 g、水を含む)。(M+H)⁺ = 216, 218 (臭素パターン)。

【0371】

637c. 5 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - オール

0.05 N HCl (13 mL) 中の 637b (2.5 g、8.42 mmol) およびパラホルムアルデヒド (37% w t / v、1.19 mL) の混合物を、90 で 2 時間撹

拌した。該反応混合物を20℃まで冷却した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加え、そして得られた固体をろ過によって単離し、真空下で乾燥した(1.02g)。(M+H)⁺ = 228, 230(臭素パターン)。

【0372】

637d. 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-オール

THF(25mL)中の637c(680mg、2.98mmol)を-78℃で攪拌した。tert-ブチルリチウム(ペンタン中の1.7M、7mL、11.9mmol)を加え、そして混合物を30分間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加え、該溶液をrtまで昇温し、そして酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質を精製し、次の工程に直接に使用した(220mg)。

【0373】

637e. (8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

637d(220mg、1.48mmol)、塩化ベンゾイル(343μL、2.96mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(323μL、2.96mmol)の混合物をCH₂Cl₂に加え、そして混合物をrtで3時間攪拌した。該混合物を真空下で留去し、そしてエタノール/水(2/1、20mL)中に希釈した。水酸化リチウムモノ水和物(1.5g、30mmol)を加え、そして混合物を18時間攪拌した。該混合物をEtOAc中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、そして留去して、粗生成物を得た(480mg)。(M+H)⁺ = 254。

【0374】

637f. (8-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

DMF(10mL)中の(8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン(374mg、1.48mmol)、2-クロロ-2-ニトロピリジン(235mg、1.48mmol)、および炭酸セシウム(482mg、1.48mmol)の混合物を、20℃で18時間攪拌した。水を加え、そして混合物を酢酸エチルを用いて2回抽出した。該有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、そして留去して粗生成物を得た。(M+H)⁺ = 376。

【0375】

637g. (8-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(フェニル)メタノン

エタノール(30mL)中の637f(556mg、1.48mmol)、亜鉛(968mg、14.8mmol)および塩化アンモニウム(792mg、14.8mmol)の混合物を、還流まで2時間加熱した。該溶液をセラライト(登録商標)のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質を、次の工程に直接に使用した。(M+H)⁺ = 257。

【0376】

637h. 1-(2-(2-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

THF(10mL)中の637g(511mg、1.48mmol)、1-イソシアネート-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(335μL、2.22mmol)の混合物を、rtで18時間攪拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製した(120mg)。(M+H)⁺ = 549。

【0377】

637i. 1-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

637h(100mg、0.18mmol)をTHF(5mL)中に希釈し、そして-78℃まで冷却した。n-ブチルリチウム(1.6M/ヘキサン、563μL、0.9mmol)を加え、そして混合物を30分間攪拌した。酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質を、次の工程に直接に使用した。(M+H)⁺ = 549。

m o l) を加え、そして該反応混合物を 2 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加えた。該溶液を r t まで昇温させ、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (M g S O ₄)、そして留去した。該粗物質をプレパラティブ H P L C を用いて直接に精製して、T F A 塩の最終生成物 (7 . 9 m g) を得た。 (M + H) ⁺ = 445。

【 0 3 7 8 】

実施例 6 3 7

6 3 7 i (7 . 9 m g、0 . 0 1 8 m m o l)、トリメチルアセトアルデヒド (1 9 μ L、0 . 1 8 m m o l)、酢酸 (5 0 μ L) を、N M P (0 . 7 5 m L) およびオルトギ酸トリメチル (0 . 5 m L) に加え、そして r t で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素 (9 . 3 m g) を加え、そして攪拌を 1 8 時間続けた。メタノール中の酢酸の溶液 (5 0 容量 %、0 . 5 m L) を加え、そして反応混合物をプレパラティブ H P L C を用いて直接に精製して、目的の物質 (2 . 9 m g) を得た。 (M + H) ⁺ = 515. ¹ H N M R (400 M H z, アセトン) ppm 1.22 - 1.28 (m, 9 H), 3.05 (s, 6 H), 3.41 (s, 2 H), 6.66 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 4 H), 7.60 (ddd, J=9.35, 2.78, 2.53 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J=4.67, 1.64 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.78 (d d, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

10

【 0 3 7 9 】

実施例 6 3 8

1 - (2 - (3 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシイソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

20

6 3 8 a . 3 - (メトキシメトキシ)安息香酸

3 - ヒドロキシ安息香酸エチル (2 5 g、1 5 0 . 4 m m o l) を T H F (2 5 0 m L) に加え、そして 0 まで冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 %、6 . 6 g、1 6 5 . 5 m m o l) を数回に分けて加えた。メトキシメチルエーテル (1 1 . 5 m L、1 5 0 . 4 m m o l) を該溶液に加え、そして該反応混合物を 2 0 で 1 8 時間攪拌した。該溶媒を真空下で留去し、そして E t O H (2 5 0 m L)、水 (2 5 0 m L) および水酸化リチウムモノ水和物 (2 5 . 2 g、0 . 6 m o l) を加えた。該反応混合物を 2 0 で 2 時間攪拌した。該反応混合物を酢酸エチルを用いて 2 回洗浄した。該水相を 4 N H C l を用いて酸性とし、そして酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。該有機相を合わせて、M g S O ₄ を用いて乾燥し、そして留去して目的の物質 (2 2 g) を得た。

30

【 0 3 8 0 】

6 3 8 b . N - メトキシ - 3 - (メトキシメトキシ)ベンズアミド

6 3 8 a (5 g、2 7 . 4 m m o l) を、2 0 で C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) および D M F (0 . 5 m L) に加えた。塩化オキサリル (2 . 3 5 m L、2 7 . 4 m m o l) を加え、そして反応混合物を 2 0 で 3 0 分間攪拌した。メトキシアミン塩酸塩 (2 . 3 0 g、2 7 . 4 m m o l) を加え、そして該反応混合物を 1 時間攪拌した。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液を用いて洗浄し、続いて炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて洗浄した。該有機相を M g S O ₄ を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (5 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製した (1 . 6 7 g)。

40

【 0 3 8 1 】

6 3 8 c . 3 - t e r t - ブチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 4 - (メトキシメトキシ)イソインドリン - 1 - オン

T H F (2 0 m L) 中の 6 3 8 b (1 g、4 . 7 3 m m o l) を 0 で攪拌した。n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 M、5 . 9 1 m L、9 . 4 6 m m o l) を加え、そして混合物を 1 時間攪拌した。トリメチルアセチルクロリド (5 9 3 μ L、4 . 7 3 m m o l) を加え、そして攪拌を 3 0 分間続けた。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして該溶液を r t まで昇温させ、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機層を合わせて、M g S O ₄ を用いて乾燥し、そして留去した。該粗物質を次の工程に直接に使用した (4 1 0 m g)。

50

【0382】

638d. 3 - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシイソインドリン - 1 - オン

トリフルオロ酢酸 (5 mL) および CH_2Cl_2 中の 638c (410 mg、1.39 mmol)、およびトリエチルシラン (443 μL 、2.77 mmol) の混合物を、20 で18時間撹拌した。該溶液を真空下で留去し、そして該粗物質を次の工程に直接使用した。

【0383】

638e. 3 - tert - ブチル - 2 - メトキシイソインドリン - 4 - オール

THF (10 mL) 中の 638d (327 mg、1.39 mmol)、水素化アルミニウムリチウム (158 mg、4.17 mmol) の混合物を、rtで18時間撹拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物を加え、そして混合物を30分間撹拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして酢酸エチルを用いて洗浄した。該有機層を留去し、そして該粗生成物をプレパラティブHPLCを用いて精製した (140 mg)。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 222$ 。

10

【0384】

638f. 2 - (3,3 - ジメチル - 1,3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イルオキシ) - 3 - ニトロピリジン

DMF (4 mL) 中の 638e (140 mg、0.63 mmol)、2 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (150 mg、0.95 mmol) および炭酸セシウム (615 mg、1.82 mmol) の混合物を、60 で2時間撹拌した。該混合物をプレパラティブHPLCを用いて直接に精製して、目的の物質 (136 mg) を得た。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 344$ 。

20

【0385】

638g. 2 - (3 - tert - ブチル - 2 - メトキシイソインドリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - アミン:

エタノール (20 mL) 中の 638f (136 mg、0.4 mmol)、亜鉛 (261 mg、4 mmol) および塩化アンモニウム (214 mg、4 mmol) の混合物を、還流まで2時間加熱した。該溶液を冷却し、セライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質をプレパラティブHPLCを用いて精製した (100 mg)。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 314$ 。

30

【0386】

実施例 638

THF (10 mL) 中の 638f (100 mg、0.32 mmol)、1 - イソシアネート - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (72 μL 、0.48 mmol) の混合物を、還流下で2時間撹拌した。該混合物を留去し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製した (32 mg)。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 517$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 0.84 (s, 9 H), 3.45 (s, 3 H), 4.16 (d, $J=17.68$ Hz, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.41 (d, $J=17.68$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=7.83, 4.80$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, $J=8.34, 8.34$ Hz, 3 H), 7.56 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.70 (dd, $J=4.80, 1.52$ Hz, 1 H), 8.54 (dd, $J=7.83, 1.52$ Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H)。

40

【0387】

実施例 639

1 - (2 - (3 - tert - ブチルイソインドリン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

エタノール (5 mL) 中の実施例 638 (24 mg、0.046 mmol)、亜鉛 (30 mg、0.46 mmol) および塩化アンモニウム (25 mg、0.46 mmol) の混合物を、還流まで6時間加熱した。該溶液をセライト (登録商標) のパッドを用いてろ過し、そして真空下で留去した。該粗物質をプレパラティブHPLC (7 mg) を用いて精製した。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 487$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 0.97 (s, 9 H), 4.54 - 4.

50

66 (m, 3 H), 7.14 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, J=7.83, 7.83 Hz, 3 H), 7.47 - 7.58 (m, 3 H), 7.63 - 7.73 (m, 1 H), 8.51 (dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H), 8.64 (s, 2 H), 9.56 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H)。

【 0 3 8 8 】

実施例 6 4 0

1 - (2 - (3 - (4 - ヒドロキシヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

実施例 6 4 0 は、表 1 中の実施例 1 3 7 について記載する方法に従って、3 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸エチルを用いて、製造した。(M+H)⁺ = 500 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.51 (m, 4 H), 4.95 (m, 4H), 5.66 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz), 7.09 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

【 0 3 8 9 】

実施例 6 4 1

3 - (3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸エチル

実施例 6 4 1 は、1 5 3 b について記載する方法に従って、3 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ)安息香酸エチル (これは、実施例 2 について記載する方法に従って製造する) を用いて製造した。(M+H)⁺ = 462; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

【 0 3 9 0 】

実施例 6 4 2

1 - (2 - (3 - (4 - メトキシヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

乾燥メタノール (1 5 m L) 中の実施例 6 4 0 (1 2 0 m g、0 . 2 4 m m o l) の溶液に、濃硫酸 (2 m L) を r t で加えた。該混合物を 1 0 0 まで 7 2 時間加熱し、そして r t まで冷却した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液をゆっくり加え、そして該混合物をジクロロメタンを用いて抽出した。留去により残渣を得て、このものを逆相プレパラティブ H P L C によって精製した。(M+H)⁺ = 514. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.62 (m, 4 H), 3.08 (s, 3H), 5.03 (m, 4H), 5.55 (m, 2H), 7.31 (m, 7H), 7.57 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.70 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

【 0 3 9 1 】

実施例 6 4 3

1 - (2 - (3 - シクロペンチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

6 4 3 a . 1 - (2 - (3 - (1 - ヒドロキシシクロペンタ - 3 - エニル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

ジクロロメタン (7 0 m L) 中の実施例 6 4 0 (1 2 5 m g、0 . 2 5 m m o l) およびグラブスの第 2 世代触媒 (0 . 6 m g) の混合物を、r t で 1 6 時間攪拌した。更なるグラブスの第 2 世代触媒 (1 . 0 m g) を加え、そして該混合物を r t で更に 1 7 時間攪拌した。減圧下で留去することにより、残渣を得て、このものをろ過し、そして逆相プレパラティブ H P L C を用いて精製した。(M+H)⁺ = 472。

【 0 3 9 2 】

実施例 6 4 3

酢酸エチル中の 6 4 3 a (1 4 m g , 0 . 0 3 m m o l) および 1 0 % パラジウム / 木 50

炭 (8 m g) の混合物を、水素 (1 気圧) 下、1 6 時間攪拌した。該混合物をセライト (登録商標) を通してろ過し、そして留去した。該残渣を逆相プレパラティブ H P L C によって精製した。 $(M+H)^+ = 458$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.65 (m, 6 H), 2.01 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.33 (m, 3 H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

【 0 3 9 3 】

実施例 6 4 4

1 - (2 - (2 - (1 , 2 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレア

6 4 4 a . 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) フェノールを、4 1 7 a について記載する方法に従って、2 - ブロモフェノール (4 0 0 μ L、3 . 4 m m o l)、ヘキサン中の n - ブチルリチウム (1 . 6 M、5 . 0 m L、7 . 9 m m o l) およびメトキシアセトン (4 1 2 μ L、4 . 4 8 m m o l) を用いて製造した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.64 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 9.22 (s, 1H)。

【 0 3 9 4 】

6 4 4 b . 2 - (1 , 2 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) フェノールを、1 5 7 a について記載する方法に従って、6 4 4 a (2 3 0 m g、1 . 2 6 m m o l)、 p - T s O H (6 m g)、およびプロパノールの代わりにメタノール (8 m L) を用いて製造した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.70 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (m, 1 H), 8.69 (s, 1H)。

【 0 3 9 5 】

6 4 4 c . 2 - (2 - (1 , 2 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) フェノキシ) - 3 - ニトロピリジンを、6 4 4 b (4 3 m g、0 . 2 0 m m o l) および 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (4 4 m g、0 . 2 8 m m o l) から、2 a 中に記載する通り、製造した。 $(MH^+ - MeOH) = 287$ 。

【 0 3 9 6 】

6 4 4 d . 2 - (2 - (1 , 2 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) フェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを、メタノール - 酢酸エチル (1 : 1) 中、6 2 c に記載する通りに、6 4 4 c (5 0 m g、0 . 1 5 m m o l)、亜鉛末 (2 0 0 m g、3 . 0 m m o l)、および塩化アンモニウム (1 6 6 m g、3 . 0 m m o l) から製造した。 $(M+H)^+ = 289$ 。

【 0 3 9 7 】

実施例 6 4 4 は、実施例 2 について記載する方法に従って、6 4 4 d (4 5 m g、0 . 1 5 m m o l) および 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (3 0 μ L、0 . 2 0 m m o l) を用いて製造した。 $(M+H)^+ = 492$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.47 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

【 0 3 9 8 】

実施例 6 4 5

1 - (2 - (3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 4 - イル オキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレア

6 4 5 a . 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルイソベンゾフラン - 1 (3 H) - オン

- 7 8 で、メチルマグネシウムブロミド (エーテル中の 3 M、1 . 5 m L、4 . 4 8 m m o l) を、T H F (5 . 0 m L) 中の 3 - ヒドロキシ無水フタル酸 (2 1 0 m g、1 . 2 8 m m o l、フルカ社製) の溶液に加えた。該混合物を - 7 8 で 3 . 5 時間攪拌し

10

20

30

40

50

、そして酢酸エチル中の 10% HCl 溶液を加えた。該分離した水溶液を酢酸エチルを用いて 2 回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥し(無水硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして留去して残渣を得て、このものを逆相 HPLC によって精製した。2 個の異性体生成物を得て、そして該構造を ^{13}C NMR 実験を用いて確認した。得られた異性体は、4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルイソベンゾフラン - 1(3H) - オンおよび 7 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルイソベンゾフラン - 1(3H) - オンを得て、そして該比率は 1 : 3 であった。4 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルイソベンゾフラン - 1(3H) - オン: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.64 (s, 6H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 10.15 (br. s, 1H)。7 - ヒドロキシ - 3,3 - ジメチルイソベンゾフラン - 1(3H) - オン: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.55 (s, 6H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 10.10 (br. s, 1H)。

【0399】

645b. 3,3 - ジメチル - 4 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ)イソベンゾフラン - 1(3H) - オンは、2a 中に記載する通りに、645a (70 mg、0.39 mmol) および 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (80 mg、0.51 mmol) から製造した。(M+H) $^+$ = 301。

【0400】

645c. 4 - (3 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 3,3 - ジメチルイソベンゾフラン - 1(3H) - オンは、62c 中に記載する通りに、メタノール - 酢酸エチル (1 : 1) 中、645b (43 mg、0.14 mmol)、亜鉛末 (182 mg、2.8 mmol)、および塩化アンモニウム (152 mg、2.8 mmol) から製造した。(M+H) $^+$ = 271。

【0401】

実施例 645 は、実施例 2 について記載する方法に従って、645c (34 mg、0.12 mmol) および 4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (25 μL 、0.16 mmol) を用いて製造した。(M+H) $^+$ = 474. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.60 (s, 6H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

【0402】

実施例 646

1 - (2 - (2 - (1 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)フェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレア

646a. 3,3 - ジメチルベンゾフラン - 2(3H) - オン

THF (19 mL) 中のベンゾフラン - 2(3H) - オン (500 mg、3.7 mmol) に 0 で、ヨードメタン (1.16 mL、18.5 mmol) を加え、続いて NaH (60%、372 mg、9.31 mmol) を加えた。該混合物を 23 に達成させ、そして 64 時間攪拌した。該混合物を 1N HCl および酢酸エチルの間で分配し、相分離した。該水相を酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機相を合わせて飽和 NaHCO₃、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage^(登録商標)、シリカ、15% 酢酸エチル / 85% ヘキサン) によって精製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.44-7.47 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 1.43 (s, 6H)。

【0403】

646b. 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)フェノール

THF (14 mL) 中の 646a (681 mg、4.2 mmol) の溶液に 0 で、水素化アルミニウムリチウム (239 mg、6.3 mmol) を加えた。該混合物を 23

まで達成させ、そして16時間撹拌した。該混合物をロシェレ(Rochelle)塩を用いて中和し、30分間撹拌し、そして酢酸エチル(3×)を用いて抽出した。有機層を合わせて水、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.25 (6 H, s), 3.60 (2 H, d, J=4.55 Hz), 4.71 (1 H, t, J=5.05 Hz), 6.69 (1 H, td, J=7.45, 1.26 Hz), 6.72 (1 H, dd, J=7.83, 1.26 Hz), 6.97 (1 H, td, J=7.58, 1.52 Hz), 7.12 (1 H, dd, J=7.71, 1.64 Hz), 9.36 (1 H, s)。

【0404】

646c. 2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノール

10

DMF (5 mL)中の646b (680 mg、4.8 mmol)の溶液に、イミダゾール (696 mg、10.2 mmol)を加えた。tert-ブチルククロジメチルシラン (770 mg、5.11 mmol)を加え、そして23 で2時間撹拌した。該混合物を水および酢酸エチルの間で分配し、相分離した。該水相を酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機層を合わせて水およびブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage^(登録商標)、シリカ、5%酢酸エチル/95%ヘキサン)によって精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm -0.09 (6H, s), 0.78 (9H, s), 1.27 (6 H, s), 3.78 (2 H, s), 6.68 (1 H, td, J=7.45, 1.26 Hz), 6.73 (1 H, dd, J=8.08, 1.26 Hz), 6.98 (1 H, t, J=7.58, 1.52 Hz), 7.11 (1 H, dd, J=7.83, 1.52 Hz), 9.28 (1 H, s)。

20

【0405】

646d. 2-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノキシ)-3-ニトロピリジンを、646c (801 mg、2.96 mmol)、2-クロロ-3-ニトロピリジン (453 mg、2.96 mmol)および炭酸セシウム (930 mg、2.96 mmol)を用いて製造した。(M+H)⁺ = 403. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm -0.13 (6 H, s), 0.74 (9 H, s), 1.23 (6 H, s), 3.71 (2 H, s), 7.03 (1 H, dd, J=7.96, 1.39 Hz), 7.18 (1 H, td, J=7.52, 1.39 Hz), 7.25 (1 H, td, J=7.64, 1.64 Hz), 7.37 (1 H, dd, J=7.83, 4.80 Hz), 7.42 (1 H, dd, J=7.83, 1.77 Hz), 8.42 (1 H, dd, J=4.80, 1.77 Hz), 8.58 (1 H, dd, J=8.08, 1.77 Hz)。

30

【0406】

646e. 2-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)フェノキシ)ピリジン-3-アミンは、2bについて記載する方法に従って、646d (319 mg、0.79 mmol)を用いて製造した。(M+H)⁺ = 403. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm -0.12 (6 H, s), 0.74 (9 H, s), 1.23 (6 H, s), 3.71 (2 H, s), 7.03 (1 H, dd, J=7.96, 1.39 Hz), 7.18 (1 H, td, J=7.52, 1.39 Hz), 7.25 (1 H, td, J=7.64, 1.64 Hz), 7.37 (1 H, dd, J=7.83, 4.80 Hz), 7.42 (1 H, dd, J=7.83, 1.77 Hz), 8.42 (1 H, dd, J=4.80, 1.77 Hz), 8.58 (1 H, dd, J=8.08, 1.77 Hz)。

【0407】

実施例646は、実施例2について記載する方法に従って、646e (200 mg、0.54 mmol)を用いて製造した。(M+H)⁺ = 576. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm -0.09 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.29 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。

40

【0408】

実施例647

1-[2-(2-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-1-メチル-エチル}-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア

50

6 4 7 a. 2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノールは、1 5 7 a について記載する方法に従って、エチレングリコールを用いて製造した。(M-H)⁻ = 195 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.65 (s, 6H), 1.82 (m, 1H), 3.46 (t, J = 4.52 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.08(m, 1H), 7.20 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)。

【 0 4 0 9 】

6 4 7 b. 2 - {1 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ] - 1 - メチル - エチル} - フェノール

0 のジクロロメタン (5 mL) 中の 6 4 7 a (242 mg、1.23 mmol) の溶液を、tert - ブチル - ジメチルシリルクロリド (204 mg、1.35 mmol) を用いて処理し、次いでトリエチルアミン (498 mg、4.92 mmol) を用いて滴下処理した。該混合物を r t まで昇温させ、r t で 17 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。該残渣をジクロロメタンおよび水を用いて希釈し、有機相を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中のトルエンの勾配 (50 ~ 52 %)) を使用) によって精製して、無色油状物の 6 4 7 b (131 mg、34 % 収率) を得た。(M-H)⁻ = 309; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 3.39 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 8.49 (s, 1H)。

【 0 4 1 0 】

6 4 7 c. 2 - (2 - {1 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ] - 1 - メチル - エチル} - フェノキシ) - 3 - ニトロピリジンを、6 4 7 b を用いて、1 5 7 b について記載する方法に従って製造した。(M+H)⁺ = 433 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.02(s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.59 (s, 6H), 3.33(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.26-7.31(m, 2H), 7.70 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)。

【 0 4 1 1 】

6 4 7 d. 2 - (2 - {1 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ] - 1 - メチル - エチル} - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミンは、6 4 7 c を用いて、実施例 1 5 7 c について記載する方法に従って製造した。(M+H)⁺ = 403 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.04(s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.60 (s, 6H), 3.37(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.16(m, 1H), 7.28 (m 1H), 7.54 (m, 1H), 7.61 (m, 1H)。

【 0 4 1 2 】

実施例 6 4 7 は、6 4 7 d を使用して、実施例 1 5 7 について記載する方法に従って製造した。(M-H)⁻ = 605; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.00(s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.53 (s, 6H), 3.39 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.01(m, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.38(m, 1H), 7.42 (m 1H), 8.03 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.75 (s, 1H)。

【 0 4 1 3 】

実施例 6 4 8

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [1 - メチル - 1 - (2 - {3 - [3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレイド] - ピリジン - 2 - イルオキシ} - フェニル) - エトキシ] - エチルエステル

6 4 8 a. 1 - (2 - {2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア
r t の THF 中の 1 - [2 - (2 - [1 - {2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ} - 1 - メチル} - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア (173 mg、0.29 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M) (0.435 mL

、0.43 mmol)を用いて処理し、そしてrtで3時間撹拌した。該混合物をエーテルおよび水を用いて希釈し、有機層を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン中の酢酸エチルの勾配(18および19%))を使用して精製して、白色発泡性固体の標題化合物(133 mg、86%収率)を得た。 $(\text{M}-\text{H})^- = 490$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.58 (s, 6H), 2.62 (s(br), 1H) 3.42(t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.94(m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.14-7.20(m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.51 (m 2H), 7.76 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.69 (m, 1H)。

【0414】

実施例648

rtのジクロロメタン中の648a(67 mg、0.14 mmol)の溶液を、トリエチルアミン(21 mg、0.21 mmol)を用いて処理し、次いでp-トルエンスルホニルクロリド(29 mg、0.15 mmol)を用いて処理した。該混合物を10 ~ 35 で30分間撹拌し、トリエチルアミン(29 mg、0.29 mmol)およびp-トルエンスルホニルクロリド(40 mg、0.21 mmol)を用いて再処理した。該混合物を35 で1時間、およびrtで2日間撹拌した。該混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(トルエン中の酢酸エチルの勾配(15~17%))を使用して精製して、白色発泡性固体の実施例647(76 mg、84%収率)を得た。 $(\text{M}-\text{H})^- = 645$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.58 (s, 6H), 2.37(s, 3H) 3.44(m, 2H), 4.23(m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.15-7.19(m, 5H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.41-7.56(m, 4H), 7.63 (m 2H), 7.77 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.56(m, 1H)。

【0415】

実施例649

1 - {2 - [2 - (1 - メチル - 1 - ブトキシ - エチル) - フェノキシ]ピリジン - 3 - イル} - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル)ウレア

実施例649は、実施例157中に記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(\text{M}-\text{H})^- = 502$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 3.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.36-7.49 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 9.17 (s, 1H)。

【0416】

実施例650

1 - (2 - {2 - [1 - (2 - ジイソブチルアミノ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア
650a. 1 - (2 - {2 - [1 - メチル - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - エチル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

rtのジメチルホルムアミド中の実施例648(20 mg、0.03 mmol)の溶液を、トリエチルアミン(5 mg、0.045 mmol)およびモルホリン(4 mg、0.045 mmol)を用いて処理した。該混合物を45 で4日間撹拌し、rtまで冷却し、酢酸(0.050 mL)を用いて処理し、そしてYMCパック C-18を使用するプレパラティブLC(トリフルオロ酢酸(0.1%)中のアセトニトリル勾配を使用)を用いて、TFA塩の実施例(17 mg、82%)を得た。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 561$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.62 (s, 6H), 2.88(m, 2H) 3.14 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.81-3.93(m, 4H), 6.92 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.14-7.19(m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.76 (m 1H), 8.36 (s, 1H), 8.66(m, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0417】

実施例650(TFA塩)は、ジイソブチルアミンを用いて、実施例649中に記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 603$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 0.

99 (d, 12H), 1.67 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.47 (s(br), 1H), 8.69 (m, 1H).

【0418】

実施例 651

1 - (2 - {2 - [1 - (2 - イソブチルスルファニル - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

r t のテトラヒドロフラン中の実施例 648 (15 mg、0.023 mmol) の溶液を、2 - メチル - 1 - プロパンチオール (3 mg、0.035 mmol) および水素化ナトリウム (60%) (1 mg、0.025 mmol) を用いて処理した。該混合物を r t で 10 分間、および 40 で 15 分間攪拌し、r t まで冷却し、そしてジクロロメタンおよびブラインを用いて希釈した。該有機相を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣を YMC パック C-18 を用いるプレパラティブ LC (トリフルオロ酢酸 (0.1%) 中のアセトニトリルの勾配を使用) によって精製して、実施例 651 (10 mg、78%) を得た。(M-H)⁻ = 562; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.66 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.72 (s, 1H).

10

20

【0419】

実施例 652

1 - [2 - (2 - {1 - メチル - 1 - [2 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - エトキシ] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

実施例 652 は、実施例 651 中に記載するのと同様な方法を用いて、2 - メルカプトピリジンを用いて、製造した。(M+H)⁺ = 585; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.54 (s, 6H), 3.43-3.48 (m, 4H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 4H), 7.77 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.68 (s, 1H).

30

【0420】

実施例 653

1 - [2 - (2 - {1 - [2 - (フラン - 2 - イルメチルスルファニル) - エトキシ] - 1 - メチル - エチル} - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

実施例 653 は、実施例 651 中に記載するのと同様な方法を用いて、2 - フランメタンチオールを用いて、製造した。(M+H)⁺ = 588; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.65 (s, 6H), 2.80 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 6.04 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.66 (s, 1H).

40

【0421】

実施例 654

1 - [2 - (2 - {1 - メチル - 1 - [2 - (2 - メチル - プロパン - 1 - スルフィニル) - エトキシ] - エチル} - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

- 20 のジクロロメタン (1 mL) 中の 1 - (2 - {2 - [1 - (2 - イソブチルスルファニル - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - フェノキシ} - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア (3.2 mg、0.0056 mmol) の溶液を、ジクロロメタン (1 mL) 中の 3 - クロロ過安息香酸 (80%、2 mg、0.0092 mmol) の溶液を用いて滴下処理し、そして該混合物を - 20 で 45 分間攪

50

拌した。該混合物を、炭酸水素ナトリウムの溶液（飽和）を用いて処理し、ジクロロメタンを用いて希釈し、そして該有機相を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（トルエン中の酢酸エチルの勾配（15および16%）を使用）によって精製して、実施例654（2.0 mg）を得た。 $(\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN})^+ = 642$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.05(d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.17-7.22(m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.06(s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.75 (m, 1H)。

【0422】

10

実施例655

1 - [2 - (2 - {1 - メチル - 1 - [2 - (ピリジン - 2 - スルホニル) - エトキシ] - エチル} - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア

実施例655は、実施例652を用いて、実施例654中に記載するのと同様な方法を用いて製造した。 $(\text{M}+\text{H})^+ = 617$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.34 (s, 6H), 3.62 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.69 (m, 1H)。

【0423】

20

実施例656は、実施例634の製造について記載する方法に従って（出発物質として634aを使用）製造した。実施例657～680は、実施例632の製造について記載する方法に従って（出発物質として238fを使用）製造した。

【0424】

実施例681

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ビニルフェニル)ウレア

実施例681は、実施例213の反応条件から単離した。 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+ 388.19$ 。

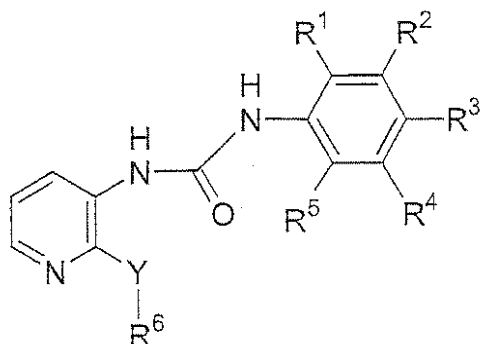
【0425】

以下の表1～6は、本発明中の製造した化合物の例をまとめる。

30

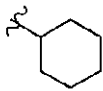

【化85】

表1



40

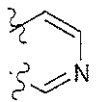
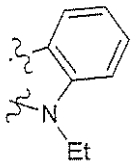
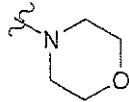
【表 1】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
1	O	H	H	<i>i</i> -Bu	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	404.67
2	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	446.12
3	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	444.19
4	O	H	H	O- <i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.38
5	O	F	H	F	H	H	2-CF ₃ -Ph	410.13
6	O	F	H	F	H	H	3-Et-Ph	370.43
7	O	F	H	F	H	H	3-Ph-Ph	418.37
8	O	F	H	F	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	384.43
9	O	H	CF ₃	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	404.11
10	O	H	Cl	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	422.08
11	O	H	CF ₃	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	476.06
12	O	H			H	H	3-CF ₃ -Ph	424.11

10

20

【表 2】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
13	O	H	Cl	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	426.04
14	O	H	H	Ph	H	H	3-CF ₃ -Ph	450.15
15	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3-CF ₃ -Ph	430.16
16	O	H	F	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	410.08
17	O	H	H	Bn	H	H	3-CF ₃ -Ph	464.16
18	O	H	H	Ph	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	424.60
19	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	432.57
20	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	404.67
21	O	H	H	Ph	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	438.26
22	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	418.32
23	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	376.68
24	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	418.68
25	O	F	H	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	414.34
26	O	F	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	394.41
27	S	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	392.40
28	O	H	H	NMe ₂	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	405.22
29	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-Pr-Ph	432.10
30	O	H	H	CF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	430.17
31	O	H	H	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	392.20
32	O	H	H	OPh	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	454.35
33	O	H	H	O- <i>i</i> -Pr	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.20
34	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-OCF ₃ -Ph	474.21
35	O	H	H	NMe ₂	H	H	2-OCF ₃ -Ph	432.21
36	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2-OCF ₃ -Ph	446.31
37	O	H	H	O- <i>t</i> -Bu	H	H	2-OCF ₃ -Ph	462.31
38	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	413.34
39	O	H	H	NHPh	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	453.06
40	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	479.23
41	O	H	H	NEt ₂	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	433.25
42	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	447.24

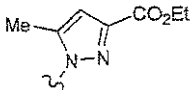
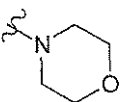
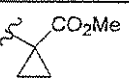
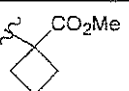
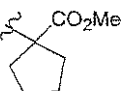
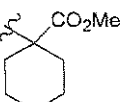
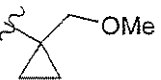
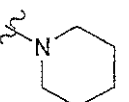
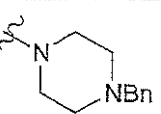
10

20

30

40

【表 3】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
43	O	F	H	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	410.09
44	O	H	H	-CH ₂ CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.29
45	O	H	H	-C(Me) ₂ CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	464.25
53	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	514.34
54	O	F	H	2-CH ₂ N(Me) ₂ -Ph	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	513.28
55	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	465.33
83	NH	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	417.36
98	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	460.11
99	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	474.14
100	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	488.39
101	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	502.40
102	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	446.14
103	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-SiMe ₃ -Ph	462.05
104	O	H	H	OCF ₃	H	H	3-SiMe ₃ -Ph	462.27
105	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2-SiMe ₃ -Ph	434.33
106	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-シクロペンチル-Ph	458.30
107	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	445.32
108	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	536.19
113	O	F	H	O- <i>i</i> -Pr	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	438.2
114	O	H	Br	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	524.1
115	O	F	H	OE _t	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	424.2

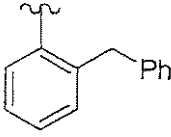
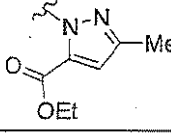
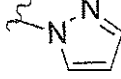
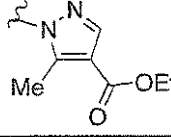
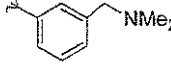
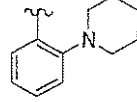
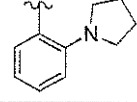
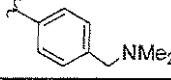
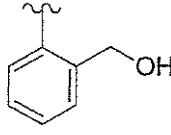
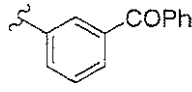
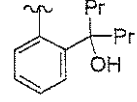
10

20

30

40

【表 4】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
116	O	H	H	OCF ₃	H	H		480.21
117	O	F	H	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	410.2
118	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	514.3
119	O	H	NO ₂	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	491.2
120	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	428.15
121	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	514.19
122	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	513.44
123	O	H	H	OCF ₃	H	H		473.44
124	O	H	H	OCF ₃	H	H		459.5
125	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	513.3
126	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>S</i> (<i>i</i> -Pr)-Ph	464.26
127	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-I-Ph	516
128	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	486
129	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-SMe-Ph	436
130	O	H	H	OCF ₃	H	H		494
131	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-6-CN-Ph	471.2
132	O	H	H	OCF ₃	H	H		504

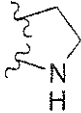
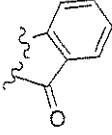
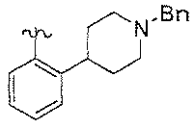

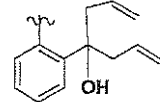
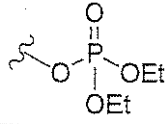
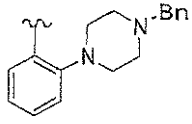
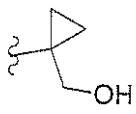
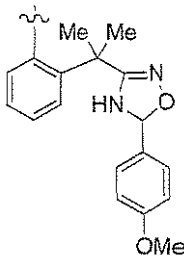
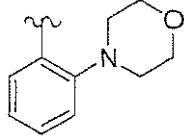
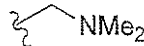
10

20

30

40

【表 5】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
133	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	403.09
134	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	464.07
135	O	H	H	OCF ₃	H	H		563
136	O	H			H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	416.06
137	O	H	H	OCF ₃	H	H		500
138	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	532.3
139	O	H	H	OCF ₃	H	H		564
140	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	432
141	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-Me-5-F-Ph	421.2
142	O	H	H	NH ₂	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	377.14
143	O	H	H	OCF ₃	H	H		608
144	O	H	H	OCF ₃	H	H		475
145	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	437.2

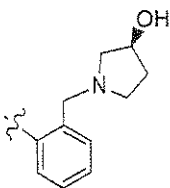
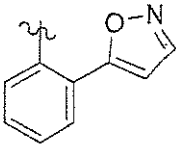
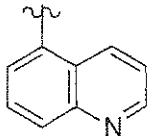
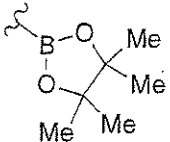
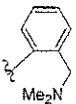
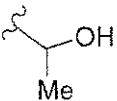
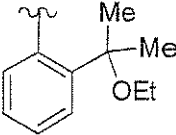
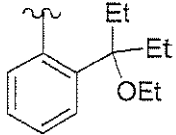
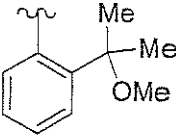
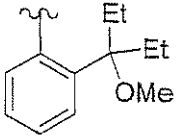
10

20

30

40

【表 6】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
146	O	F	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	555.36
147	O	H	H	OCF ₃	H	H	2,3-di-OMe-Ph	450.05
148	O	H	H	OCF ₃	H	H		457
149	O	H	H	OCF ₃	H	H		441
150	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	488.07
151	O	H		H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	495.24
152	O	H	H		H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	406.21
153	O	H	H	OCF ₃	H	H		430 (M - EtOH)
154	O	H	H	OCF ₃	H	H		502 (M - H)
155	O	H	H	OCF ₃	H	H		460 (M - H)
156	O	H	H	OCF ₃	H	H		488 (M - H)

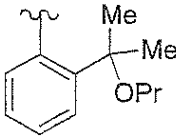
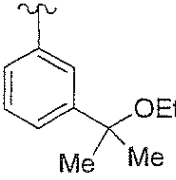
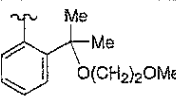
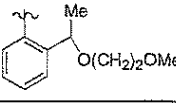
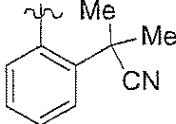
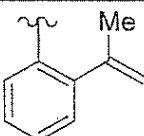
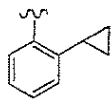
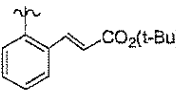
10

20

30

40

【表 7】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
157	O	H	H	OCF ₃	H	H		488 (M - H)
158	O	H	H	OCF ₃	H	H		476
159	O	H	H	OCF ₃	H	H		506
160	O	H	H	OCF ₃	H	H		492
161	O	H	H	OCF ₃	H	H		457
162	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- ビニル -Ph	416
163	O	H	H	OCF ₃	H	H		430
164	O	H	H	OCF ₃	H	H		430 (M - EtOH)
165	O	H	H	OCF ₃	H	H		516
280	O	F	H	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	406.55
281	O	F	H	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	426.45
282	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	375.24
283	O	H	Me	H	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	375.25
284	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	410.6
285	O	H	H	Br	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	440.48
286	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	410.59
287	O	H	H	Br	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	426.5
288	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	390.67
289	O	H	H	OCF ₃	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	432.56
290	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	362.69
291	O	H	Cl	Cl	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	428.34 (M-H)

10

20

30

40

【表 8】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
292	O	H	H	Me	H	H	2-Pr-Ph	362.14
293	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	376.69
294	O	F	H	F	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	398.43
295	O	H	Cl	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	396.6
296	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	376.15
297	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-Et-Ph	415.69 (M-H)
298	O	H	H	Ph	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	424.61
299	O	H	H	Me	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	376.67
300	O	H	Cl	Cl	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	430.49
301	O	H	H	Br	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	440.48
302	O	H	Me	Me	H	H	2-Et-Ph	362.68
303	O	F	H	F	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	398.43
304	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3-Et-Ph	390.68
305	O	H	H	Ph	H	H	3-Et-Ph	410.61
306	O	H	Cl	Cl	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	415.61 (M-H)
307	O	H	H	Me	H	H	3-Ph-Ph	396.61
308	O	H	Me	Me	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	390.68
309	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>i</i> -Bu-Ph	446.04
310	O	H	H	Me	H	H	3-Et-Ph	348.68
311	O	F	H	F	H	H	3- <i>i</i> -Pr-Ph	384.42
312	O	H	H	Ph	H	H	2-Et-Ph	410.63
313	O	H	H	OCF ₃	H	H	3-Et-Ph	415.62 (M-H)
314	O	H	Me	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	376.68
315	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2-Et-Ph	390.69
316	O	H	Cl	Me	H	H	2-Et-Ph	382.6
317	O	F	H	F	H	H	2-OCF ₃ -Ph	426.29
318	O	H	H	Ph	H	H	3-Ph-Ph	458.54
319	O	H	H	Ph	H	H	2-OCF ₃ -Ph	466.48
320	O	H	Cl	Me	H	H	3-Et-Ph	382.6
321	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	460.2
322	O	H	Me	Me	H	H	2-OCF ₃ -Ph	418.57
323	O	H	H	Me	H	H	2-Et-Ph	348.68
324	O	H	H	Me	H	H	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	375.95
325	O	H	H	Br	H	H	3-Et-Ph	412.49
326	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	446.14
327	O	H	H	OCF ₃	H	H	3-Ph-Ph	466.46
328	O	F	H	F	H	H	2-Et-Ph	370.43
329	O	H	H	Br	H	H	3-Ph-Ph	460.42

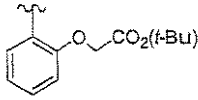
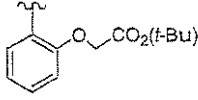
10

20

30

40

【表 9】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
330	O	H	H	Ph	H	H	3- <i>t</i> -Bu-Ph	438.62
331	O	H	Cl	Cl	H	H	3-Et-Ph	402.52
332	O	H	H	Br	H	H	2-Et-Ph	410.17 (M-H)
333	O	H	Me	Me	H	H	3-Et-Ph	362.69
334	O	H	Cl	Cl	H	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph	416.51
335	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H	3-Ph-Ph	438.62
336	O	F	H	F	H	H	2-Ph-Ph	418.35
337	O	F	H	F	H	H	3-OCF ₃ -Ph	426.31
338	O	F	H	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	409.01
339	O	F	H	F	H	H	2-F-3-CF ₃ -Ph	428.3
340	O	F	H	F	H	H	1-ナフチル	392.39
341	O	F	H	F	H	H	3-Br-Ph	418.42 (M-H)
342	O	F	H	F	H	H	2-Cl-5-CF ₃ -Ph	444.23
343	O	H	Me	Me	H	H	3-Ph-Ph	410.62
344	O	F	H	F	H	H	2,3-di-Cl-Ph	410.26
345	O	F	H	F	H	H	3-Me-Ph	356.48
346	O	H	Cl	Cl	H	H	3-Ph-Ph	450.43
347	O	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-4-Me-Ph	460.15
348	O	F	H	F	H	H	2-Me-Ph	356.49
349	O	F	H	F	H	H	2,6-di-Me-Ph	370.12
350	O	H	Cl	Cl	H	H	2-Et-Ph	402.51
351	O	H	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-シクロヘキシル	380.42 (M-H)
352	O	F	H	F	H	H	2-F-5-CF ₃ -Ph	426.32 (M-H)
353	NH	H	H	OCF ₃	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	446.12
354	O	F	H	Br	H	H	2-CF ₃ -Ph	470.14
355	O	F	H	Br	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	458.23
356	O	H	H	-C(Me) ₂ CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	478.29
357	O	H	H	-C(CF ₃) ₂ OH	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	528.27
358	O	H	H	-C(Me) ₂ CH ₂ OH	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.40
359	O	H	H	O- <i>t</i> -Bu	H	H	2-CF ₃ -Ph	446.32
360	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	H		492.33
361	O	H	H	OCF ₃	H	H		520.26

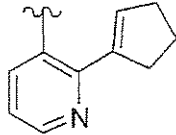
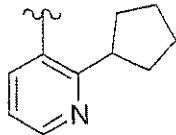

10

20

30

40

【表 10】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
362	O	H	H	Me	H	H	2-CF ₃ -Ph	388.22
363	O	H	H	OCF ₃	H	H	2-CF ₃ -Ph	458.23
364	O	H	H	-C(Me) ₂ OH	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.2
365	O	H	H	OCF ₃	H	H		457.1
366	O	H	H	OCF ₃	H	H		459.1
367	O	F	H	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	392.11
368	O	H	H	OMe	H	H	3-CF ₃ -Ph	404.04
369	O	H	H	OPh	H	H	3-CF ₃ -Ph	466.10
370	O	H	H	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	388.13
371	O	H	Cl	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	408.09
372	O	H	Cl	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	441.96 (M-H)
373	O	H	Me	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	388.13
374	O	H	H	Br	H	H	3-CF ₃ -Ph	452.02
375	O	H	H	F	H	H	3-CF ₃ -Ph	392.09
376	O	H	H	Cl	H	H	3-CF ₃ -Ph	408.08
377	O	H	H	CF ₃	H	H	3-CF ₃ -Ph	442.10
378	O	F	H	H	F	H	3-CF ₃ -Ph	410.08
379	O	H	Cl	H	Cl	H	3-CF ₃ -Ph	442.02
380	O	H	Me	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	402.13
381	O	H	Me	H	Me	H	3-CF ₃ -Ph	402.12
382	O	H	H	OCF ₃	H	H	3-CF ₃ -Ph	458.1
383	O	H	F	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	406
384	O	H	H	OCH ₂ Ph	H	H	3-CF ₃ -Ph	480.15
385	O	F	H	H	Me	H	3-CF ₃ -Ph	406.10
386	O	H	H	OCHF ₂	H	H	3-CF ₃ -Ph	440.09
387	O	H	OPh	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	466.12
388	O	H			H	H	3-CF ₃ -Ph	414.13

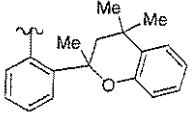
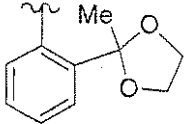
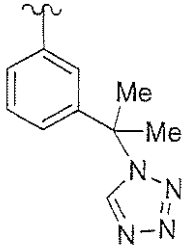
10

20

30

40

【表 1 1】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
389	O	H	Cl	OMe	H	H	3-CF ₃ -Ph	438.07
390	O	H	F	H	F	H	2- <i>t</i> -BuPh	410.09
391	O	F	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	380.19
392	O	Cl	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	396.15
393	O	OH	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	378.19
394	O	H	CN	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	387.20
395	O	H	Cl	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	396.17
396	O	H	Cl	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	426.17
397	O	H	Cl	H	H	OMe	2- <i>t</i> -Bu-Ph	426.17
398	O	H	OMe	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	392.20
399	O	H	Me	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	376.21
400	O	H	H	CN	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	387.19
401	O	H	H	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	396.15
402	O	H	H	COMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.20
403	O	H	OPh	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	454.21
404	O	H	OCF ₃	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	458.10
405	O	H	Cl	H	OMe	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	426.16
406	O	H	Ph	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	438.24
407	O	H	Ph	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	450.15
408	O	H	H	シクロヘキシル	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	454.53 (M-H)
409	O	H	H	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	360.19
410	O	H	F	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	378.18
411	O	H	CF ₃	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	430.16
412	O	H	CF ₃	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	462.14 (M-H)
413	O	H	CF ₃	Cl	H	H		564
414	O	H	H	OCF ₃	H	H		476
415	O	H	H	OCF ₃	H	H		498 (M-H)

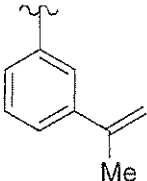
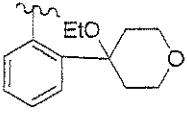
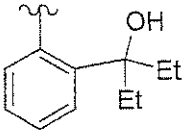
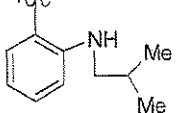
10

20

30

40

【表 1 2】

Ex #	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MS (M + 1)
416	O	H	H	OCF ₃	H	H		430
417	O	H	H	OCF ₃	H	H		516 (M-H)
418	O	H	H	OCF ₃	H	H		474 (M-H)
625	O	H	H	OCF ₃	H	H		461

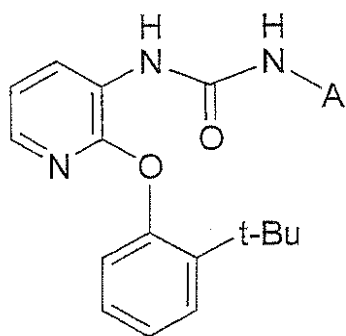
10

20

【 0 4 2 6 】

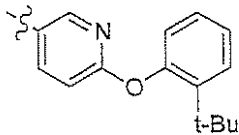
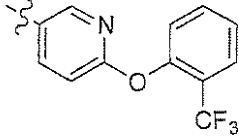
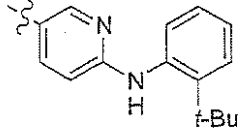
【化 8 6】

表 2

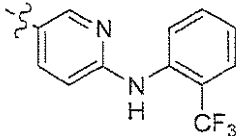
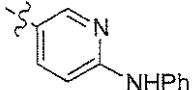
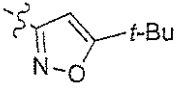
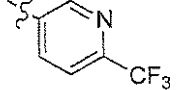
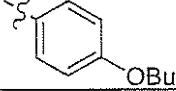
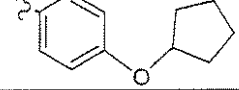
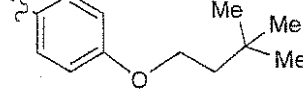
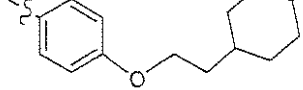
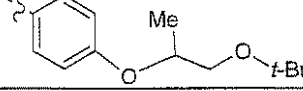
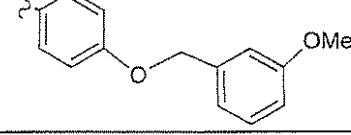
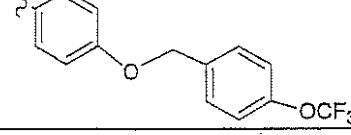
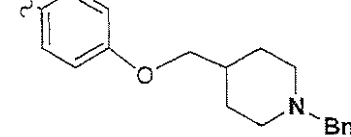
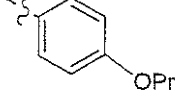


30

【表 1 3】

Ex #	A	MS (M+1)
46		511.43
47		522.29
48		510.39

【表 1 4】

Ex #	A	MS (M + 1)
49		522.31
50		454.17
51		409.18
52		431.14
86		434.17
87		446.40
88		462.44
89		488.45
90		492.44
91		498.40
92		552.38
93		565.27
94		420.43

10

20

30

40

【表 1 5】

Ex #	A	MS (M + 1)
95		448.10
96		460.08
97		504.01
109		583.46
110		509.26
111		491.28
112		449.4
166		467.2
167		460.25
168		521.37
169		474.14

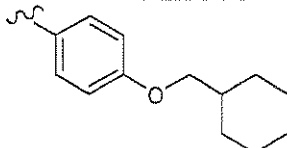
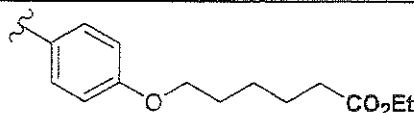
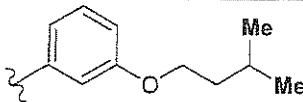
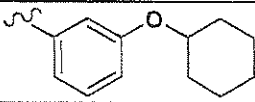
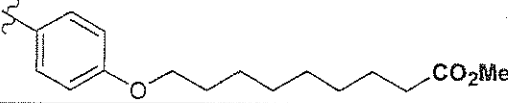
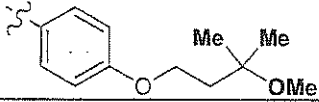
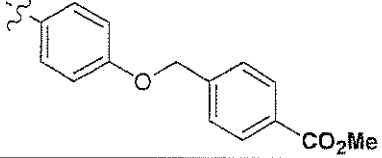
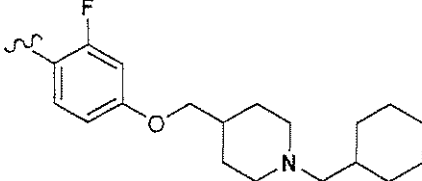
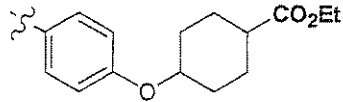
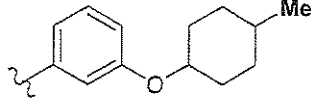
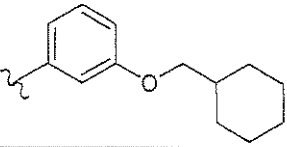
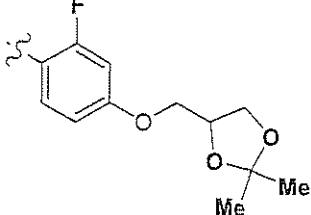
10

20

30

40

【表 1 6】

Ex #	A	MS (M + 1)
170		474.26
171		520.20
172		448.26
173		460.25
174		548
175		478
176		526.13
177		589.26
178		532.17
179		474.15
180		474.26
181		510.1

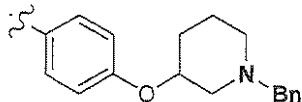
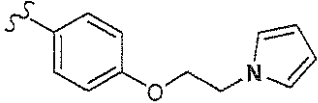
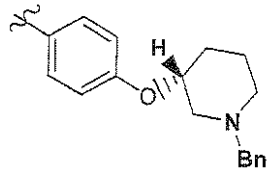
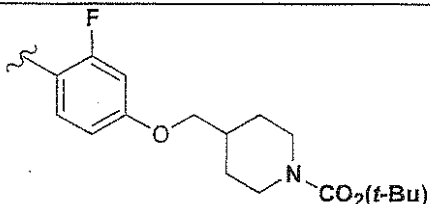
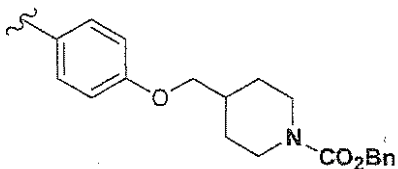
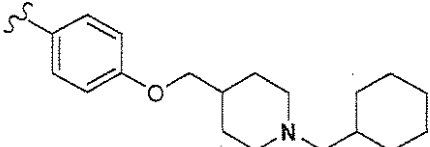
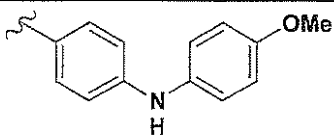
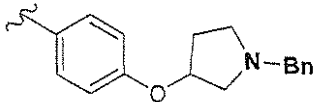
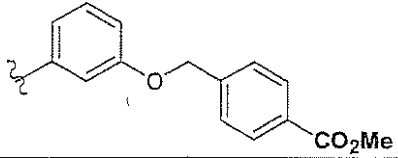
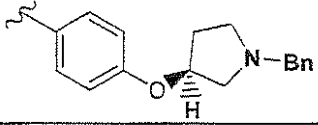
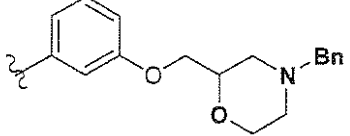
10

20

30

40

【表 1 7】

Ex #	A	MS (M + 1)
182		551.23
183		471.09
184		551.26
185		593.6
186		609.43
187		571.49
188		483.39
189		537.19
190		526.15
191		537.19
192		567.26

10

20

30

40

【表 1 8】

Ex #	A	MS (M + 1)
193		548.25
194		478.15
195		551.21
196		535.17
197		551.26
198		551.24
199		471.12
200		579.46
201		551.22
202		535.14
203		551.23

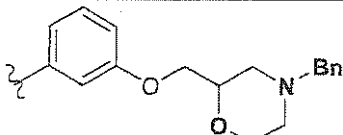
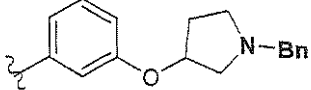
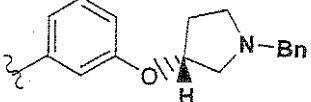
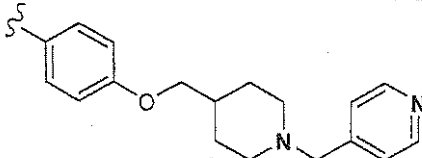
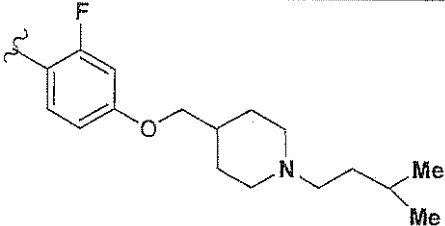
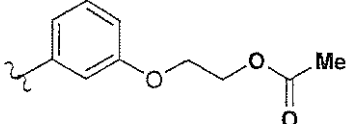
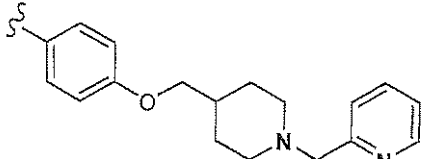
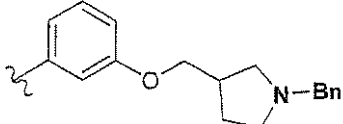
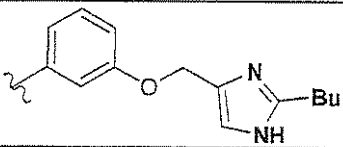
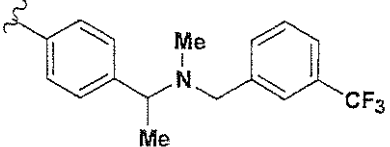
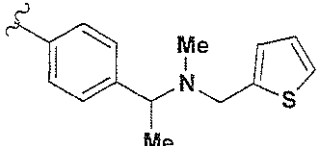
10

20

30

40

【表 19】

Ex #	A	MS (M + 1)
204		567.25
205		537.19
206		537.19
207		566.44
208		563.51
209		464.06
210		566.44
211		551.25
212		514.17
213		577.28
214		515.31

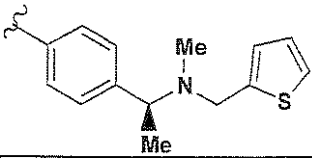
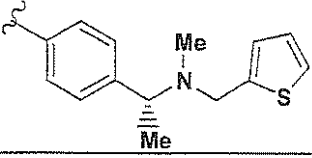
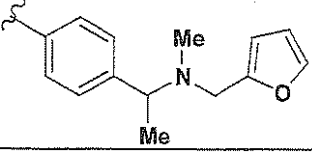
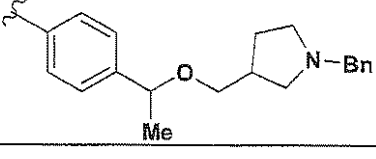
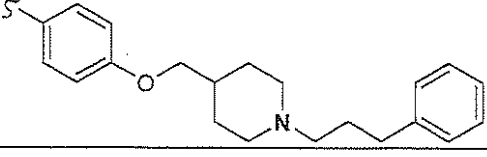
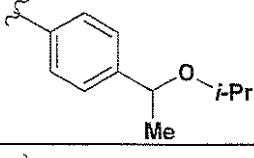
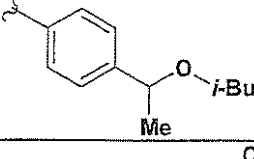
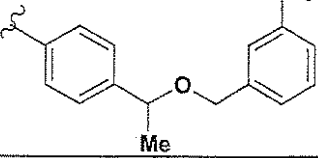
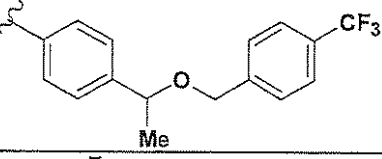
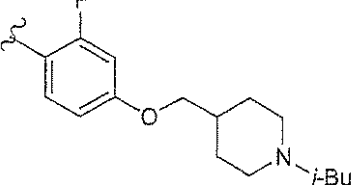
10

20

30

40

【表 20】

Ex #	A	MS (M+1)
214A		515.31
214B		515.31
215		499.27
216		579.33
217		593.47
218		448.26
219		462.27
220		564.25
221		564.25
222		549.54

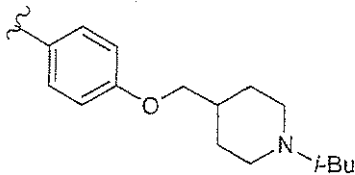
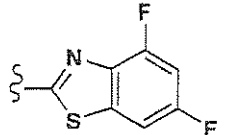
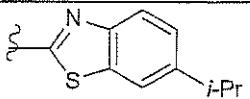
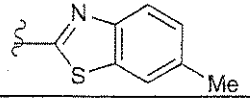
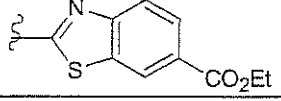
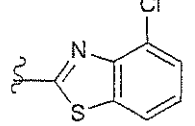
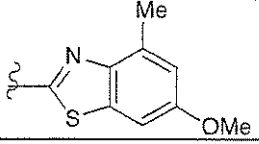
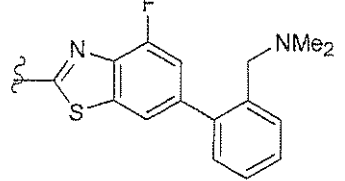
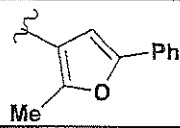
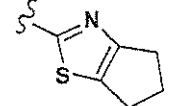
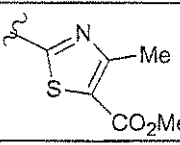
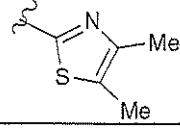
10

20

30

40

【表 2 1】

Ex #	A	MS (M + 1)
223		531.48
224		454.98
225		461.36
226		433.11
227		491.17
228		453.02
229		463.11
230		570.45
231		442
419		409.32
420		455.3
421		397.29

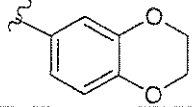
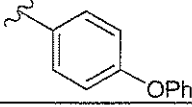
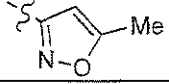
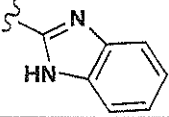
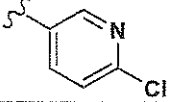
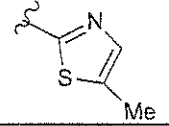
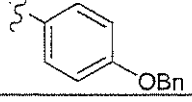
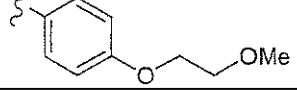
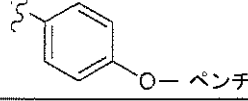
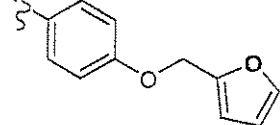
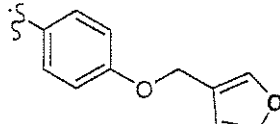
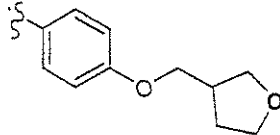
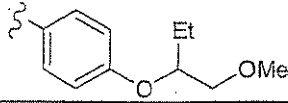
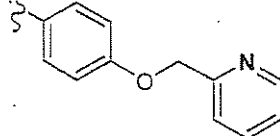
10

20

30

40

【表 2 2】

Ex #	A	MS (M + 1)
422		420.31
423		453.25
424		367.14
425		402.23
426		397.09
427		383.07
428		468.37
429		436.37
430		448.42
431		458.36
432		458.35
433		462.38
434		464.41
435		469.36

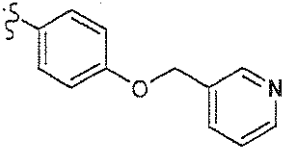
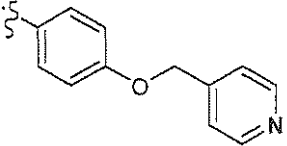
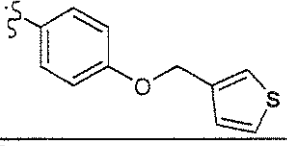
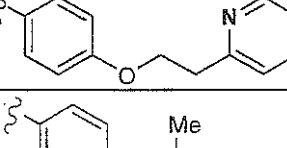
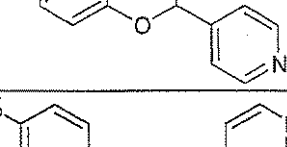
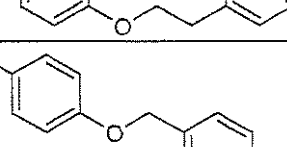
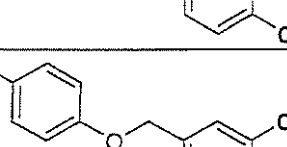
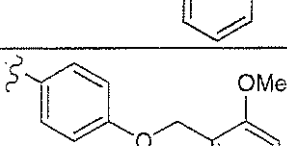
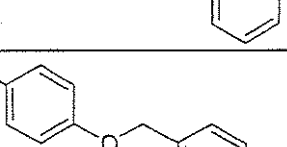
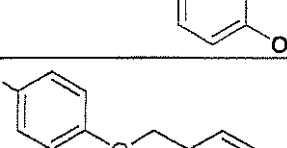
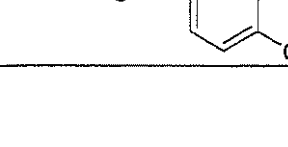
10

20

30

40

【表 2 3】

Ex #	A	MS (M + 1)
436		469.36
437		469.36
438		474.33
439		483.39
440		483.4
441		483.39
442		493.37
443		493.37
444		498.4
445		498.4
446		502.36

10

20

30

40

【表 2 4】

Ex #	A	MS (M + 1)
447		511.43
448		518.4
449		435.37
450		536.39
451		544.44
452		449.38
453		552.38
454		434.38
455		436.36
456		446.39
457		448.4
458		458.34
459		458.35

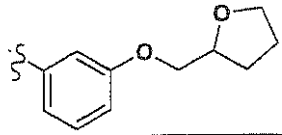
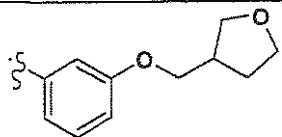
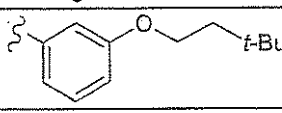
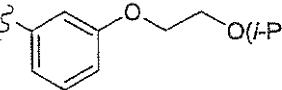
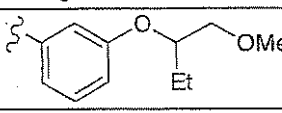
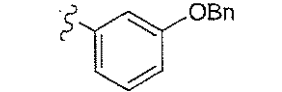
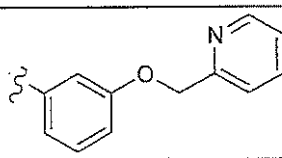
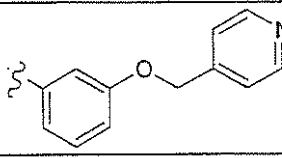
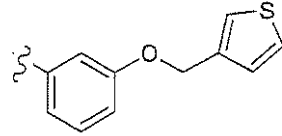
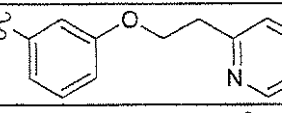
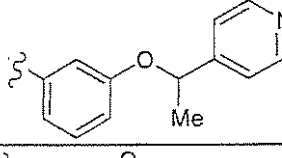
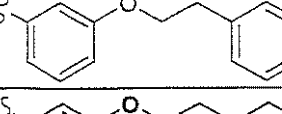
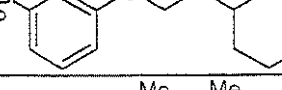
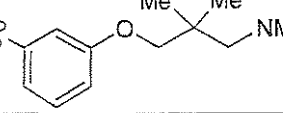
10

20

30

40

【表 2 5】

Ex #	A	MS (M + 1)
460		462.39
461		462.39
462		462.38
463		464.4
464		464.4
465		468.38
466		469.38
467		469.36
468		474.33
469		483.4
470		483.39
471		483.39
472		488.48
473		491.46

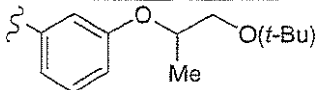
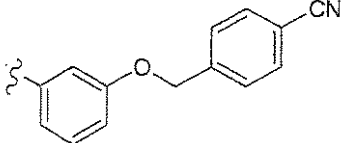
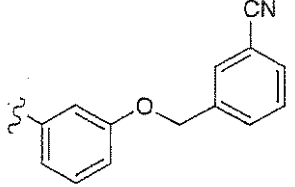
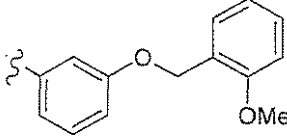
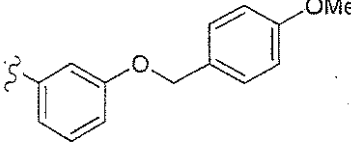
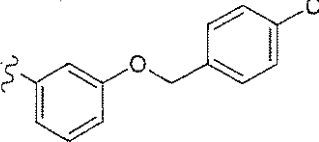
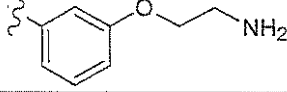
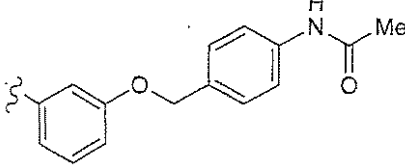
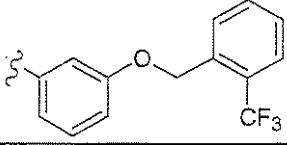
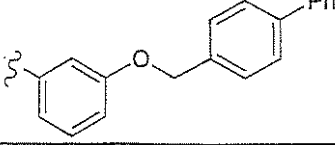
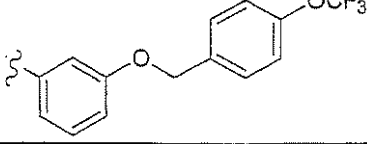
10

20

30

40

【表 2 6】

Ex #	A	MS (M + 1)
474		492.44
475		493.38
476		493.38
477		498.4
478		498.39
479		502.34
480		421.36
481		525.43
482		536.39
483		544.43
484		552.38

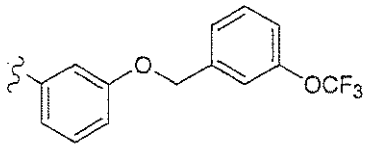
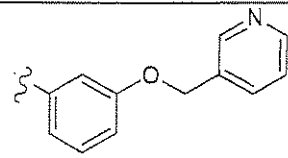
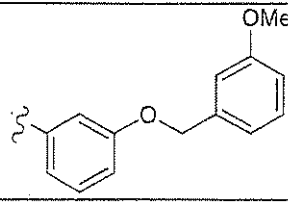
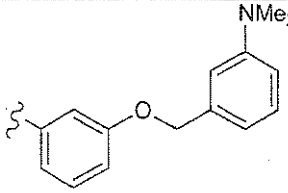
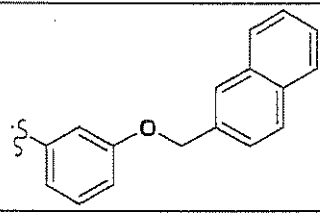
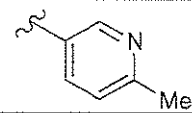
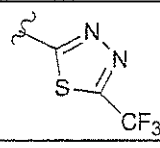
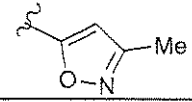
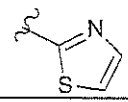
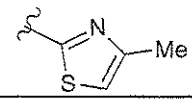
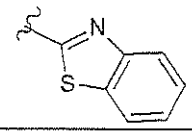
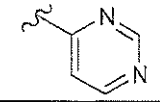
10

20

30

40

【表 2 7】

Ex #	A	MS (M + 1)
485		552.38
486		469.36
487		498.39
488		511.41
489		518.38
490		377.22
491		438.17
492		367.21
493		369.18
494		383.19
495		419.20
496		364.21

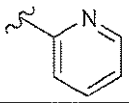
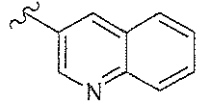
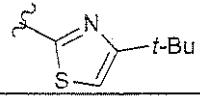
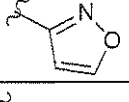
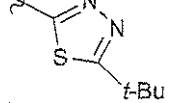
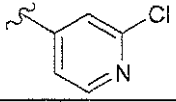
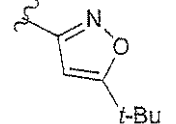
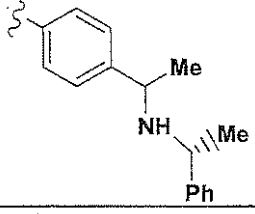
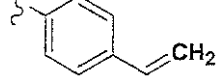
10

20

30

40

【表 2 8】

Ex #	A	MS (M + 1)
497		363.20
498		413.23
499		425.20
500		353.46
501		426.47
502		397.43
503		421.43
628		509.32
681		388.19

10

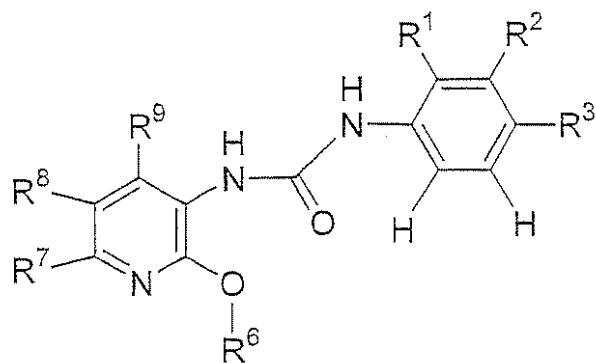
20

30

【 0 4 2 7 】

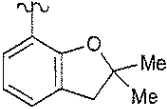
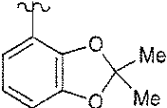
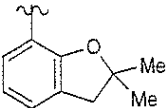
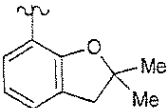
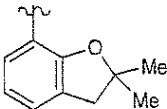
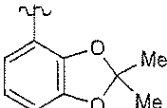
【 化 8 7 】

表 3



40

【表 29】

Ex #	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS (M + 1)
56	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	468.33
57	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	459.38
58	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	476.20
59	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	SMe	H	H	464.37
60	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NHMe	H	H	475.32
61	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	460.28
62	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	480.2
63	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	443.3
64	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	428.20
65	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	452.23
66	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	524.12
67	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NHMe	H	H	405.35
68	H	H	NMe ₂	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	430.39
69	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	443.39
70	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	471.26
71	H	H	NMe ₂	2- <i>t</i> -Bu-Ph	SMe	H	H	451.37
72	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	432.42
73	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Me	H	448.40
74	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	464.35
75	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	410.24
76	H	H	OCF ₃		H	H	H	460.24
77	H	H	OCF ₃		H	H	H	462.26
78	H	H	<i>t</i> -Bu		H	H	H	432.35
79	H	H	NMe ₂		H	H	H	472.17
80	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	H	H	448.38
81	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	H	H	450.35

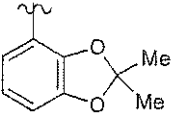
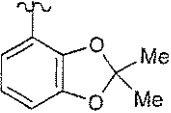
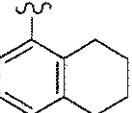
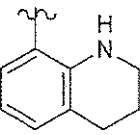
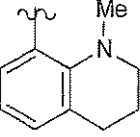
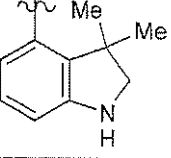
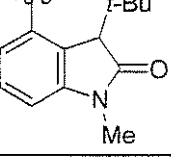
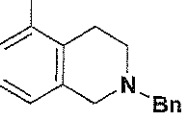
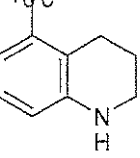
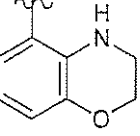
10

20

30

40

【表 3 0】

Ex #	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS (M + 1)
82	H	H	<i>t</i> -Bu		H	H	H	434.27
232	H	H	OCF ₃		H	CN	H	485.24
233	H	H	OCF ₃		H	H	H	444
234	H	H	OCF ₃		H	H	H	445
235	H	H	OCF ₃		H	H	H	459
236	H	H	OCF ₃		H	H	H	459
237	H	H	OCF ₃		H	H	H	515
238	H	H	OCF ₃		H	H	H	535
239	H	H	OCF ₃		H	H	H	445
240	H	H	OCF ₃		H	H	H	447
504	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	OMe	H	H	487.78 (M-H)
505	H	H	OCF ₃	2-Pr-Ph	OMe	H	H	462.04

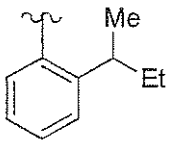
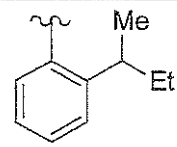
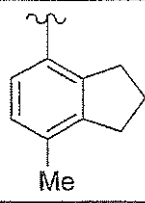
10

20

30

40

【表 3 1】

Ex #	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS (M+1)
506	H	H	OCF ₃	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	OMe	H	H	476.09
507	H	H	OCF ₃		OMe	H	H	476.07
508	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-5-Me-Ph	OMe	H	H	420.2
509	H	H	Me	2- <i>i</i> -Pr-5-Me-Ph	OMe	H	H	406.17
510	H	H	Me	2-Pr-Ph	OMe	H	H	392.12
511	H	H	Me		OMe	H	H	406.17
512	F	H	F		H	H	H	396.16
513	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	448.30
514	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	406.27
515	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	390.24
516	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	412.23
517	H	H	Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	468.20
518	H	H	Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	H	Me	452.26
519	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OH	H	H	434.29
520	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OH	H	H	462.17
521	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	454.14
522	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	496.20
523	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	410.22
524	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	480.13
525	H	H	CF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	464.15
526	H	H	CF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Br	H	H	508.14
527	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NMe ₂	H	H	419.39
528	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	NMe ₂	H	H	489.32
529	F	H	Br	2- <i>t</i> -Bu-Ph	Cl	H	H	493.21
530	F	H	Br	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	H	H	488.26
531	H	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CN	H	H	421.31
532	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	イミダゾール-1-イル	H	H	512.36
533	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	イミダゾール-1-イル	H	H	484.41
534	H	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	イミダゾール-1-イル	H	H	462.30
535	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CO ₂ Me	H	H	476.39

10

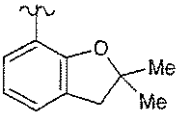
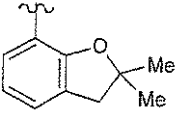
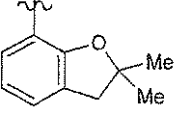
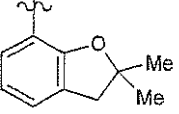
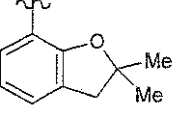
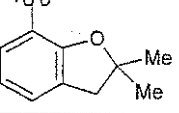
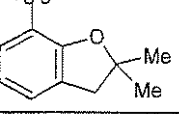
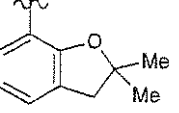
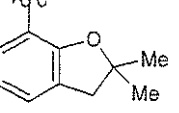
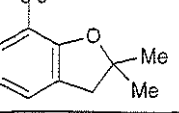
20

30

40

イ

【表 3 2】

Ex #	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS (M + 1)
536	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CO ₂ Me	H	H	504.34
537	H	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	CO ₂ Me	H	H	454.29
538	H	H	OCF ₃		H	Me	H	474.29
539	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	Me	H	462.37
540	H	H	<i>t</i> -Bu		H	Me	H	446.40
541	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF ₃	H	502.37
542	H	H	O- <i>t</i> -Bu		Br	H	H	526.24
543	H	H	Me		Br	H	H	468.21
544	H	H	<i>t</i> -Bu		Br	H	H	510.25
545	H	H	OCF ₃		Br	H	H	538.17
546	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	540.18
547	H	H	Me	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	482.13
548	H	H	OCF ₃	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	552.11
549	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	Cl	H	482.28
550	H	H	<i>t</i> -Bu		H	Cl	H	466.28
551	H	H	OCF ₃		H	Cl	H	494.20
552	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	468.29
553	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Cl	H	452.30

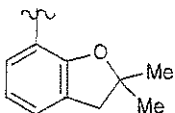
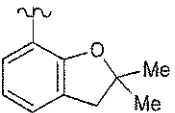
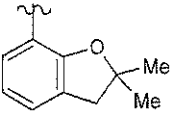
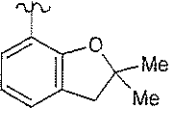
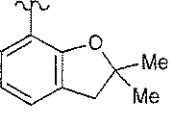
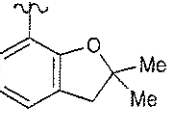
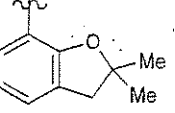
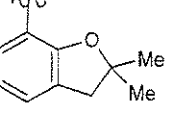
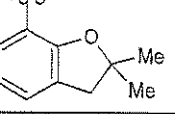
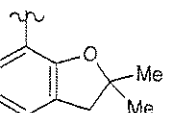
10

20

30

40

【表 3 3】

Ex #	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS (M + 1)
554	H	H	OCF ₃		H	Br	H	538.15
555	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	454.19
556	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	496.24
557	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	524.17
558	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	459.32
559	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	401.28
560	H	H	<i>t</i> -Bu	2-OCF ₃ -Ph	Br	H	H	524.16
561	H	H	O- <i>t</i> -Bu		CN	H	H	473.28
562	H	H	Me		CN	H	H	415.23
563	H	H	<i>t</i> -Bu		CN	H	H	457.29
564	H	H	OCF ₃		CN	H	H	485.21
565	H	H	Me	2-OCF ₃ -Ph	CN	H	H	429.16
566	H	H	OCF ₃	2-OCF ₃ -Ph	CN	H	H	499.15
567	H	H	Me		H	Cl	H	424.19
568	H	H	O- <i>t</i> -Bu		H	Br	H	526.21
569	H	H	Me		H	Br	H	468.16
570	H	H	<i>t</i> -Bu		H	Br	H	510.21
571	H	H	O- <i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	Br	H	512.22
572	H	H	Me		H	CN	H	415.24

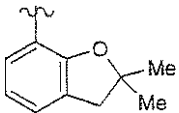
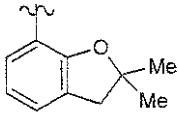
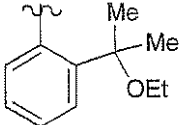
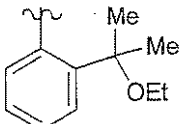
10

20

30

40

【表 3 4】

Ex #	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS (M + 1)
573	H	H	<i>t</i> -Bu		H	CN	H	457.28
574	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CN	H	471.24
575	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	-CH ₂ NH(C=O)H	H	H	475.37
576	H	H	Me	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF ₃	H	444.24
577	H	H	<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF ₃	H	486.29
578	H	H	OCF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	CF ₃	H	514.23
579	H	H	<i>t</i> -Bu	2-OCF ₃ -Ph	CN	H	H	471.23
580	H	H	OCF ₃		H	CN	H	485.24
581	H	H	OCF ₃		CN	H	H	499 (M-H)
582	H	H	OCF ₃		Br	H	H	508, 510 (M-OEt)

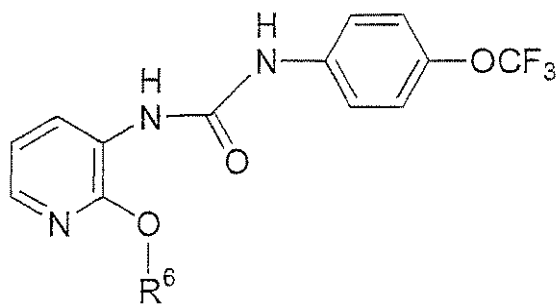
10

20

【 0 4 2 8 】

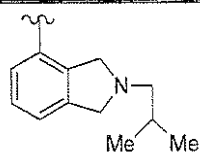
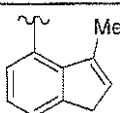
【 化 8 8 】

表 3 a



30

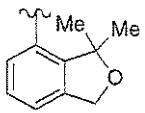
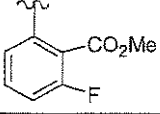
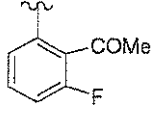
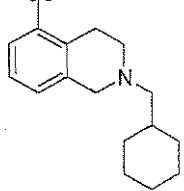
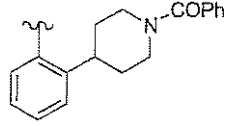
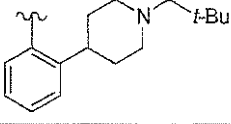
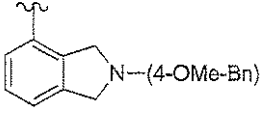
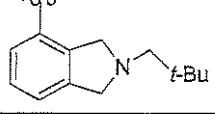
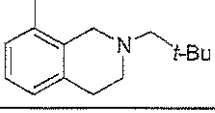
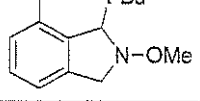
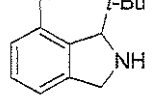
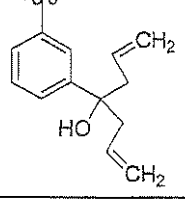
【表 3 5】

Ex #	R ⁶	MS (M + 1)
626		487
627		442

40

50

【表 3 6】

Ex #	R ⁶	MS (M + 1)
629		460
630		466
631		450
632		541
633		577
634		543
635		551
636		501
637		515
638		517
639		487
640		500

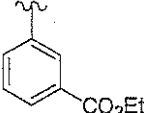
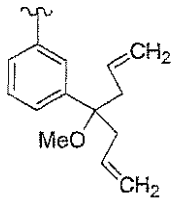
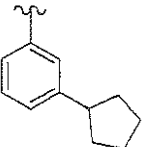
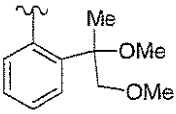
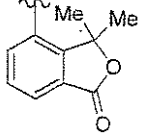
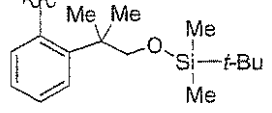
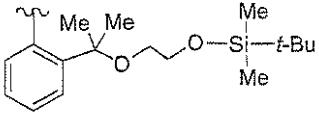
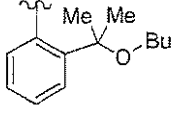
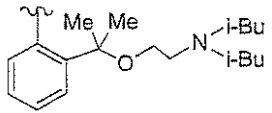
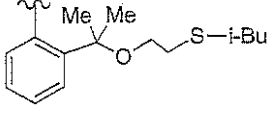
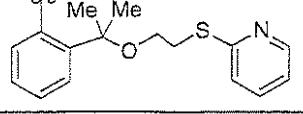
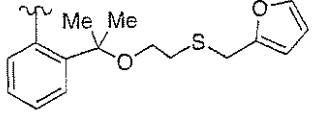
10

20

30

40

【表 3 7】

Ex #	R ⁶	MS (M + 1)
641		462
642		514
643		458
644		492
645		474
646		576
647		605
649		502
650		603
651		562
652		585
653		588

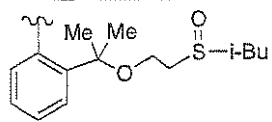
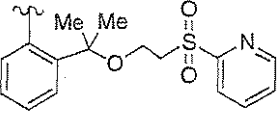
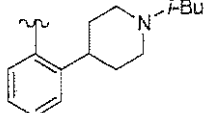
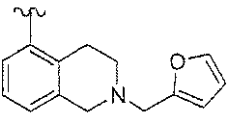
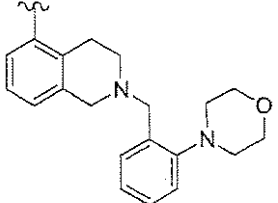
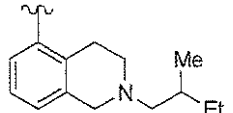
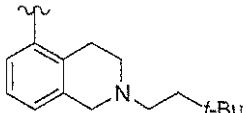
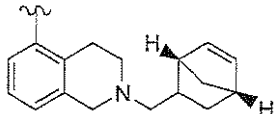
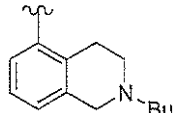
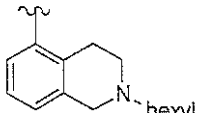
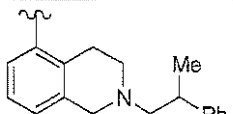
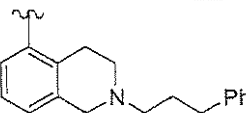
10

20

30

40

【表 3 8】

Ex #	R ⁶	MS (M + 1)
654		(M+Na+CH ₃ CN) ⁺ 642
655		617
656		529
657		525
658		596
659		516
660		530
661		552
662		502
663		530
664		564
665		564

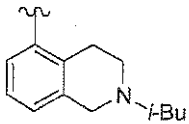
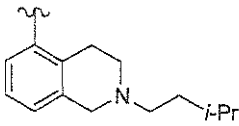
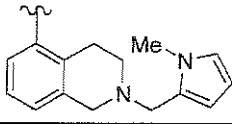
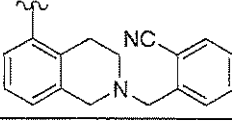
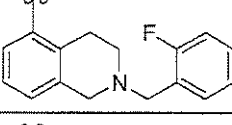
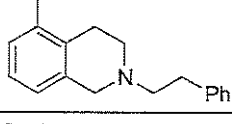
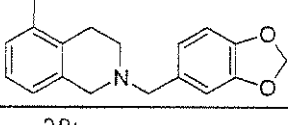
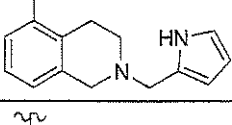
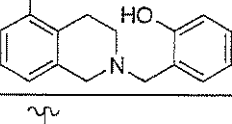
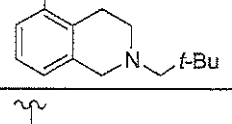
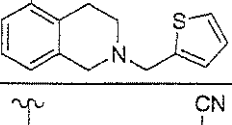
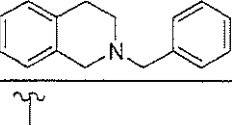
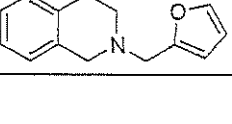
10

20

30

40

【表 3 9】

Ex #	R ⁶	MS (M + 1)
666		502
667		516
668		539
669		561
670		554
671		550
672		580
673		525
674		552
675		516
676		542
677		561
678		526

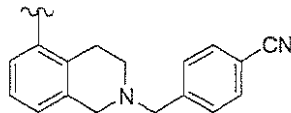
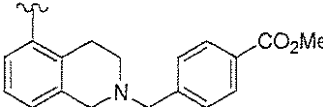
10

20

30

40

【表 4 0】

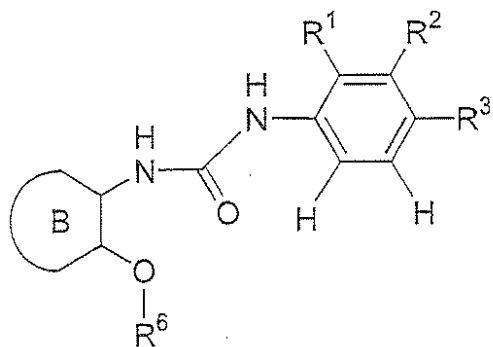
Ex #	R ⁶	MS (M + 1)
679		561
680		594

10

【 0 4 2 9 】

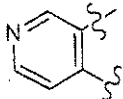
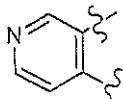
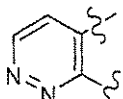
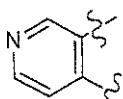
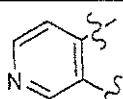
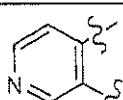
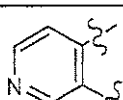
【 化 8 9 】

表 4



20

【表 4 1】

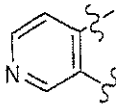
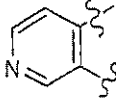
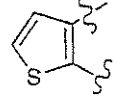
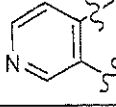
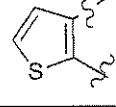
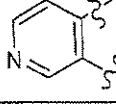
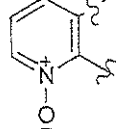
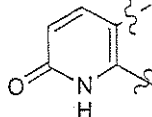
Ex #	R ¹	R ²	R ³	B	R ⁶	MS (M + 1)
84	H	H	<i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	446.27
85	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	418.41
241	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	419.3
583	H	H	O- <i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.41
584	F	H	Br		2- <i>t</i> -Bu-Ph	458.23
585	H	H	NMe ₂		2- <i>t</i> -Bu-Ph	405.38
586	H	H	Cl		2- <i>t</i> -Bu-Ph	396.27

30

40

50

【表 4 2】

Ex #	R ¹	R ²	R ³	B	R ⁶	MS (M + 1)
587	H	H	<i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	418.40
588	H	H	O- <i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.41
589	H	H	Me		2- <i>t</i> -Bu-Ph	381.25
590	H	H	Me		2- <i>t</i> -Bu-Ph	376.28
591	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	451.24
592	H	H	OCF ₃		2- <i>t</i> -Bu-Ph	446.29
593	H	H	<i>t</i> -Bu		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.31
594	F	H	Br		2- <i>t</i> -Bu-Ph	474.22

10

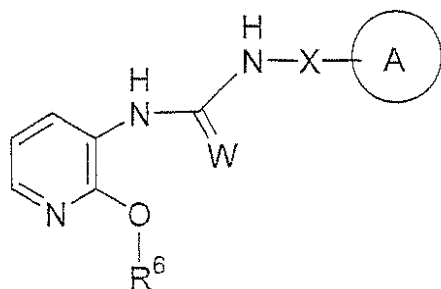
20

30

【 0 4 3 0 】

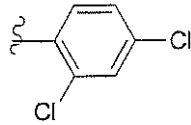
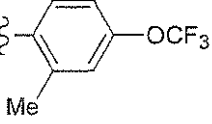
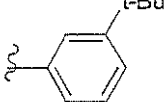
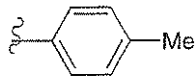
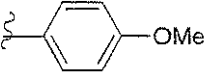
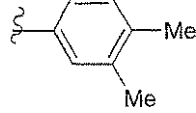
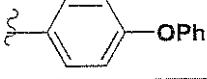

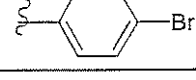
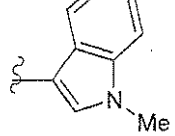
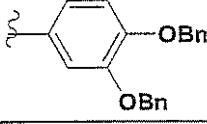
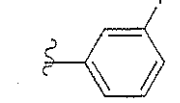
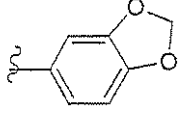
【化 9 0】

表 5



40

【表 4 3】

Ex #	W	X	A	R ⁶	MS (M + 1)
242	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	447
243	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	476
244	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	433
245	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	392
246	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	408.06
247	S	結合		2- <i>t</i> -Bu-Ph	406
248	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	482.32
249	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	424.18
250	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	468.13
251	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	443
252	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	602.3
253	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	408.26
254	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.26

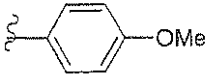
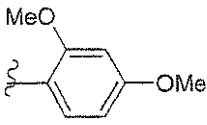
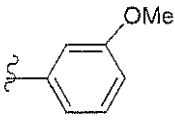
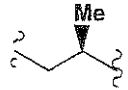
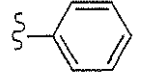
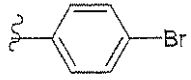
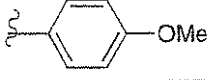
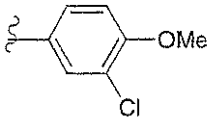
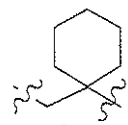
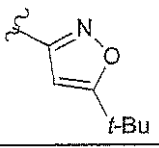
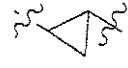
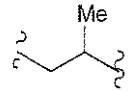
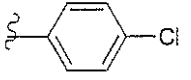
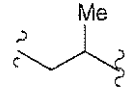
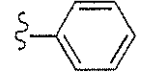
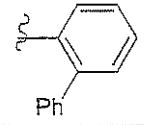

10

20

30

40

【表 4 4】

Ex #	W	X	A	R ⁶	MS (M + 1)
255	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.28
256	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	450.24
257	O	-CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.28
258	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.32
259	O	-CH ₂ C(=O)-		2- <i>t</i> -Bu-Ph	482.17
260	O	-CH ₂ C(=O)-		2- <i>t</i> -Bu-Ph	434.25
261	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	440.10
262	O		Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	468
503	O	結合		3-CF ₃ -Ph	421.43
595	O		Ph	2- <i>t</i> -Bu-Ph	400.3 (M-H)
596	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	438.18
597	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.38
598	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	452.30
599	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	452.10 (M-H)

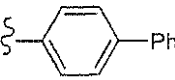
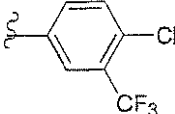
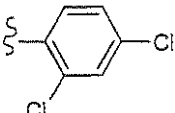

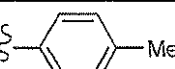
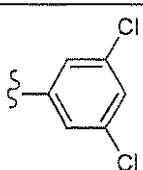
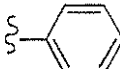
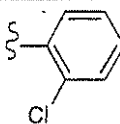
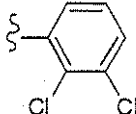
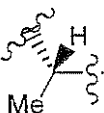
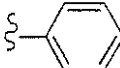
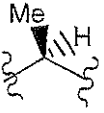

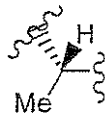
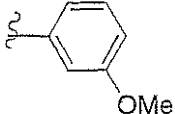
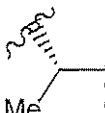
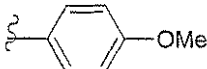
10

20

30

40

【表 4 5】

Ex #	W	X	A	R ⁶	MS (M + 1)
600	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	452.20
601	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	478.20
602	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
603	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
604	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
605	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
606	O	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	404.69
607	O	-CH ₂ CH ₂ - <i>t</i> -Bu	-	2- <i>t</i> -Bu-Ph	370.22
608	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	409.96
609	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	444.13
610	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	390.33
611	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	468.24
612	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.39
614	O			2- <i>t</i> -Bu-Ph	420.03

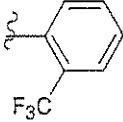
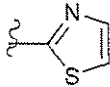
10

20

30

40

【表 4 6】

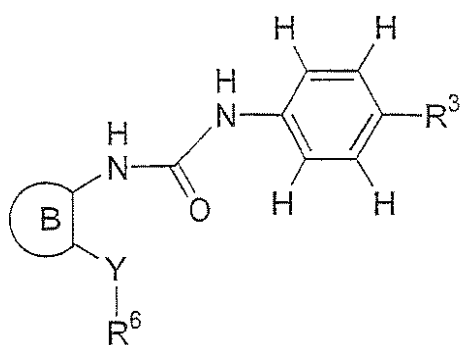
Ex #	W	X	A	R ⁶	MS (M+1)
615	O	-CH ₂ -		2- <i>t</i> -Bu-Ph	444.41
616	O	結合		3-CF ₃ -Ph	381.11

10

【 0 4 3 1 】

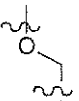
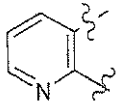
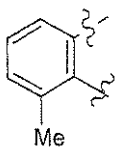
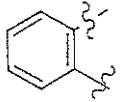
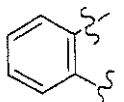
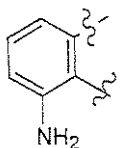
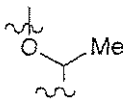
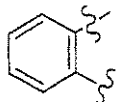
【化 9 1】

表 6



20

【表 4 7】

Ex #	Y	B	R ³	R ⁶	MS (M+1)
263			<i>t</i> -Bu	2-CF ₃ -Ph	444.4
264	O		<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	431.4
265	O		OCF ₃	3-I-Ph	515.1
266	O		OCF ₃	5-F-2-Me-Ph	421.2
267	O		<i>t</i> -Bu	2- <i>t</i> -Bu-Ph	432.4
268			OCF ₃	Ph	417.1

30

40

50

【表 4 8】

Ex #	Y	B	R ³	R ⁶	MS (M + 1)
269			t-Bu	Ph	376.5
270			OCF ₃	Ph	403.3
271			OCF ₃	3-CH ₂ OMe-Ph	433.2
272			OCF ₃	Ph	475.1
273			OCF ₃		459.02
274			OCF ₃		480.89
275			OCF ₃		486.96
276			OCF ₃		417
277			OCF ₃		399
278			OCF ₃		433

10

20

30

40

【表 4 9】

Ex #	Y	B	R ³	R ⁶	MS (M + 1)
279			OCF ₃		472.32
617	O		O-t-Bu		433.39
618	O		Me		400.28
619	O		OCF ₃		470.25
620	O		O-t-Bu		487.23
621	O		O-t-Bu		458.30
622	O		t-Bu		442.30
623	O		Me		433.26
624	O		OCF ₃		503.24

【0432】

(有用性)

該本発明の化合物は抗血小板剤であり、従って血液の流動性を維持するのに有用である。加えて、本発明の化合物は、血小板関連疾患の治療または予防に有用である。本明細書中で使用する用語「血小板関連疾患」とは、抗血小板剤の投与によって、予防し、部分的に軽減し、または治癒し得るいずれかの疾患を意味する。従って、本発明の化合物は、以下のものを含む様々な血小板関連疾患の治療または予防に有用である。血栓性もしくは血栓塞栓性疾患；急性冠血管症候群（例えば、冠動脈疾患、心筋梗塞（M I）、不安定型アングナ、および非-Q波(non-Q Wave) M I）；血栓塞栓性卒中（例えば、心房細動からまたは心室壁在性血栓から生じるもの（低拍出フラクション））；静脈血栓症（例えば、深部静脈血栓症を含む）；動脈性血栓症；脳血栓症；肺塞栓症；脳塞栓症；末梢性閉塞性動脈疾患（例えば、末梢性動脈性疾患、間欠性跛行、重大な脚の虚血、切断術の予防、循

10

20

30

40

50

環器系罹患（例えば、M I、卒中、または死亡）の防止）；手術の血栓塞栓性の結果、介入性の循環器科もしくは不動(immobility)；薬物療法の血栓塞栓性の結果（例えば、経口避妊剤、ホルモン補充療法、およびヘパリン）；アテローム硬化性血管疾患およびアテローム硬化性プラーク破壊の血栓性の結果（これは、組織虚血を生じる）；アテローム硬化性プラーク形成の予防；移植アテローム硬化症；妊娠の血栓塞栓性合併症（例えば、胎児流産(fetal loss)を含む）；血栓形成傾向の血栓塞栓性の結果（例えば、V因子異常分子(Factor V Leiden)、およびホモシスチネミア(homocystinemia)）；プロ血栓の結果および/または癌の合併症；人工表面上の血栓症の防止（例えば、ステント、血液オキシゲネーター、シャント、血管アクセスポート、血管移植、人工バルブなど）；凝固障害（例えば、汎発性血管内凝固症候群(D I C)）；血液凝固症候群；血管組織修復アテローム硬化症、再狭窄および全身性感染症；転移および腫瘍インプラントの予防；糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎障害、および神経障害を含む）；炎症；虚血（例えば、血管閉塞、脳梗塞、卒中、および関連する脳血管疾患から生じる虚血）；カサバチ-メリット(Kasabach-Merritt syndrome)症候群；心房細動；血管拡張（例えば、拡張型心筋症、および心不全）；再狭窄（例えば、内因的または外因的のいずれかで誘発される動脈障害後）。

10

【 0 4 3 3 】

抗血小板剤として作用するのに加えて、本発明の化合物はまた、様々な他の設定において、有用性を見出すことができる。例えば、骨吸収（例えば、様々な骨粗鬆症疾患において経験するもの）のインヒビター、血管収縮性剤（例えば、肺血症または血液量減少ショックの場合において使用されるもの）として、平滑筋の弛緩のインヒビター（例えば、失禁の処置のためのもの）；または、交感神経の伝達が治療学的に有利である他の場合（例えば、痛覚またはニューロン組織再生）における場合を含む。P₂Y₁ アнтаゴニストについてのこれらのおよび多数の他の潜在的な有用性が、最近概説されている（Burnstock, G.およびWilliams, M.による, J.Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9；および、その中に示唆されているもの）。

20

【 0 4 3 4 】

本発明の化合物は加えて、診断剤およびアジュバントとして有用である。例えば、本発明の化合物は、分析用および生物学的な試験または注入の必要とされるなどの血小板を含有する分画された全血の反応性を維持するのに有用であり得る。加えて、本発明の化合物は、血管性手術（例えば、バイパス移植、動脈再構築、アテレクトミー、血管移植片、およびステントの開存性(patency)、臓器、組織、および細胞のインプラントおよび移植術を含む）と組み合わせて、血管の開存性を維持するのに有用であり得る。加えて、本発明の化合物は、介入性の循環器科または血管手術（例えば、バイパス移植、動脈再構築、アテレクトミー、血管移植片、およびステントの開存性(patency)、臓器、組織、および細胞のインプラントおよび移植術を含む）と組み合わせて、血管の開存性を維持するのに有用であり得る。

30

【 0 4 3 5 】

P₂Y₁ アッセイ

結合アッセイ

40

膜結合アッセイ

膜結合アッセイを用いて、クローニングしたヒトP₂Y₁ レセプターと結合した[³ ³ P]2MeS - ADPのインヒビターを同定した。ヒトP₂Y₁ についての該cDNAクローンは、Incyte Pharmaceuticals社から得て、そしてその配列は確立された技術（使用する技術の概論として、Ausubel, F.らによる, Current Protocols in Molecular Biology 1995 John Wiley and Sons, NY, NYを参照）によって確認した。基本のコード配列をCDNA 3.1 (Invitrogen社) 中にサブクローニングして、P₂Y₁ 発現構築物を与える。次いで、この構築物を、ヒト胚性腎臓セルラインHEK - 293中にトランスフェクトし、そして安定な形質移入物をGenetcin^(登録商標) (G418スルフェート(sulfate) ; Life Technologies社) 中で選別した。いくつかのラインを結合活性についてスクリーニングし、そ

50

して更なる確認のために、1個(HEK293 49番)を選択した。膜は、細胞が80~90%の集密まで、1mg/mLのG418の存在下、DMEM/10%FBS内の150mm皿中で、HEK293 49番を増殖させることによって調製した。次いで、プレートを、冷(4)D-PBSを用いて2回洗浄し、そして細胞を10mL D-PBS中にスクラップすることによって収集した。細胞を遠心分離(1,000g、10分、4)によってペレットし、そして得られたペレットを溶解緩衝液(10mM トリス(7.4)、5mM MgCl₂ (Complete^(登録商標) プロテアーゼインヒビターカクテル (Rocheカタログ番号1873580)を含有する;製造主によって推奨されている通り)中に再懸濁した。次いで、該懸濁液をドゥンス(Dounce)ホモジナイザー(10~15ストローク;B乳棒、氷上)中にホモジナイズし、そして該ホモジネートを4で5分間、1,000gでスピンして、大きなデブリをペレットした。該上清を4で1時間150,000gで遠心分離し、そして得られた膜ペレットを緩衝液B(15mM HEPES(7.4)、145mM NaCl、0.1mM MgCl₂、5mM EDTA、5mM KCl)中に再懸濁し、そして使用するまで-70で保存した。

10

【0436】

結合反応を、WGAフラッシュプレート(FlashPlate)(PerkinElmer Life Sciences, カタログ番号SMP105A)内、1%DMSOを含有する緩衝液B中、200μL容量(P2Y₁レセプター(総タンパク質の5μg)(~45fmol)、0.5nM [³³P]2MeS-ADP (PerkinElmer; 2,000 Ci/mmol)、および様々な濃度の被験化合物(通常、50μM~10pMの間)を含有する)で行なった。反応は、室温で1時間完結させるために進行させ、次いで該水溶液を吸引した。プレートを封し、そして該プレートと結合した残留[³³P]をシンチレーションカウントによって測定した。用量応答曲線(IC₅₀)を、非線形回帰(XLFit, ID Business Solutions Ltd.)によってフィットさせ、そして結合定数(K_i)を、チェング-ブルソフ(Cheng-Prusoff)関係式($K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d)$)を用いて算出し、ここで、該P₂Y₁レセプターに対する2MeS-ADPについてのK_dは、1.4nMであると測定された。

20

【0437】

通常、好ましい本発明の化合物(例えば、上記例中に開示する特定の化合物)は、該P₂Y₁結合アッセイにおいてK_iが10μM以下を示すと同定され、その結果、これらの好ましい本発明の化合物はP₂Y₁活性の特に有効な変性剤として実証される。より好ましい化合物は、K_iが5μM以下であり、好ましくは1μM以下であり、より好ましくは0.5μM以下である。

30

【0438】

本発明の化合物は、互いに、または他の抗-血小板剤と組み合わせて使用することができる。加えて、本発明の化合物は、1個以上の以下の様々な他の治療学的な剤と組み合わせて使用することができる;抗不整脈剤;血圧降下剤および/または抗血栓溶解剤;カルシウムチャンネルブロッカー(L-タイプおよびT-タイプ);強心配糖体;利尿剤;鉍質コルチコイドレセプターアンタゴニスト;ホスホジエステラーゼインヒビター;コレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル治療剤;抗糖尿病剤;抗うつ病剤;抗炎症剤(ステロイド系および非ステロイド系);抗骨粗鬆症剤;ホルモン補充療法;経口避妊剤;抗肥満剤;抗不安症剤;抗増殖剤;抗腫瘍剤;抗潰瘍および胃食道逆流症疾患の剤;成長ホルモンおよび/または成長ホルモン分泌促進剤;甲状腺擬似剤(例えば、甲状腺レセプターアンタゴニスト);抗感染剤;抗ウイルス剤;抗細菌剤;および、抗真菌剤。

40

【0439】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗不整脈剤の例は、クラスI剤(例えば、プロパフェノン);クラスII剤(例えば、カルバジオール(carvadial)およびプロプラノロール);クラスIII剤(例えば、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミリド、およびイブチリド);クラスIV剤(例えば、ジチタゼム(ditiazem)およびベラパミル);K⁺チャンネルオープナー(例えば、I_{ACh}インヒビターおよびI_{Ku}インヒビター)(例えば、米国特許出願公開番号20030022890)を含む。

50

【0440】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な血圧降下剤としては例えば、以下のものを含む：アルファアドレナリン作動性ブロッカー；ベータアドレナリン作動性ブロッカー；カルシウムチャンネルブロッカー（例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、およびミベフラジル(mybefradil)）；利尿薬（例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン(tricrynafen)、クロルサリドン、フロセミド、ムソリミン(musolimine)、ブメタニド、トリアムトレネン(triamtrenene)、アミロライド、スピロラクトン)；レニンインヒビター；ACEインヒビター（例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル(zofenopril)、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル(cilazopril)、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)；AT-1レセプターアンタゴニスト（例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)；ETレセプターアンタゴニスト（例えば、シタキセンタン(sitaxsentan)、アトレンタン(atrsentan)、および米国特許第5,612,359号および第6,043,265号中に開示されている化合物)；二重ET/AIIアンタゴニスト（例えば、WO 00/01389中に開示されている化合物)；中性エンドペプチダーゼ(NEP)インヒビター；バソペプシダーゼインヒビター（二重NEP-ACEインヒビター）（例えば、オマパトリラット(omapatrilat)、ゲモパトリラット(gemopatrilat)、およびナイトレート(nitrates)）；および、
-ブロッカー（例えば、プロプラノロール(propranolol)、ナドロ(nadolo)、またはカルベジロール)。

10

20

【0441】

本明細書中に使用する用語：抗血小板剤（または、血小板阻害剤）とは、血小板の凝集、接着または顆粒分泌を阻害することによって、血小板の機能を阻害する剤を意味する。剤は、様々な公知の非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート(mefenamate)、ドロキシカム(droxicam)、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、およびそれらの医薬的に許容し得る塩またはプロドラッグ)を含むが、これらに限定されない。NSAIDsのうち、アスピリン（アセチルサリチル酸またはASA）およびピロキシカムが好ましい。他の適当な血小板阻害剤としては、GPIIb/IIIaブロッカー（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、インテグレリン(integrelin)）、トロンボキサン-A2-レセプター拮抗薬（例えば、イフェトロバン(ifetroban)）、トロンボキサン-A2-合成酵素インヒビター、ホスホジエステラーゼ-III(PDE-III)インヒビター（例えば、ジピリダモール、シロスタゾール）、およびPDE-Vインヒビター（例えば、シルデナフィル）、並びにそれらの医薬的に許容し得る塩またはプロドラッグを含む。

30

【0442】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗血小板剤の他の例は、アスピリンのあるなしで、ADP（アデノシン二リン酸）レセプター拮抗薬（例えば、P₂Y₁₂拮抗薬および他のP₂Y₁拮抗薬を含む）を含む。好ましいP₂Y₁₂レセプター拮抗薬物は、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル(Prasugrel)およびCS-747（これらの医薬的に許容し得る塩またはプロドラッグを含む）を含むが、これらに限定されない。クロピドグレルが、より一層好ましい剤である。

40

【0443】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗凝固剤（または、凝固阻害性インヒビター剤）の例は、ワルファリンおよびヘパリン（未分画ヘパリン（例えば、エノキサパリンおよびダルテパリン）、またはいずれかの商業的に入手可能な低分子量ヘパリン（例えば、LOVENOX^{（登録商標）}）、合成五糖類、直接作用性のトロンビンインヒビター（例えば、ヒルジンおよびアルガトロバンを含む）、VIIa、IXa、Xa、もしくはXIa因子インヒビター（当該分野において知られる）を含む。

50

【0444】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗血栓性剤および/または抗血栓溶解剤の例は、以下のものを含む：組織プラスミノゲンアクチベーター（天然物または組み換え物）、テネクテプラゼ(tenecteplase)（TNK）およびラノテプラゼ（nPA）；VⅡa因子インヒビター；Xa因子インヒビター；XIa因子インヒビター；トロンビンインヒビター（例えば、ヒルジンおよびアルガトロバン）；PAI-1インヒビター（すなわち、組織プラスミノゲンアクチベーターインヒビターの失活剤）；アルファ2-抗プラスミノゲンインヒビター；ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、およびプロウロキナーゼ；並びに、アニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体。

10

【0445】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当なカルシウムチャンネルブロッカー（L-タイプまたはT-タイプ）の例は、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、およびミベフラジル(mybefradil)を含む。

【0446】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な強心配糖体の例は、ジギタリスおよびウアバインを含む。

【0447】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な強心配糖体の例は、以下のものを含む：クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド(bendroflumethiazide)、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェンクロルサリドン、フロセミド、ムソリミン(musolimine)、プメタニド、トリアムトレネン(triamtreno-
e)、アミロライド、およびスピロノラクトン。

20

【0448】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な鉍質コルチコイドレセプター拮抗薬の例は、スピロノラクトンおよびエプリリノン(eplirinone)を含む。

【0449】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当なコレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル療法の例は、HMG-CoA還元酵素インヒビター（例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104（例えば、イタバスタチン(itavastatin)、ニスバスタチン(nisvastatin)、またはニスバスタチン(nisbastatin)）、およびZD-4522（例えば、ロスバスタチン(rosuvastatin)、アタバスタチン(atavastatin)、またはビスバスタチン(visastatin)）；スクアレン合成酵素インヒビター；フィブラート；胆汁酸捕捉剤（例えば、クエストラン(questran)）；ACAインヒビター；MTPインヒビター；リポキシゲナーゼインヒビター；コレステロール吸収インヒビター；並びに、コレステロールエステル移動タンパク質インヒビター（例えば、CP-529414）。

30

【0450】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗糖尿病剤の例は、以下のものを含む：ビグアナイド（例えば、メトホルミン）；グルコシダーゼインヒビター（例えば、アカルボース）；インスリン（例えば、インスリン分泌促進物質またはインスリン感作物質）；メグリチニド(meglitinide)（例えば、レパグリニド）；スルホニルウレア（例えば、グリメピリド(glimepiride)、グリブリド、およびグリピジド）；ビグアナイド/グリブリドの組み合わせ（例えば、グルコバンス(glucovance)）、チオゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン）、PPAR-アルファ作動薬、PPAR-ガンマ作動薬、PPAR-アルファ/ガンマ二重作動薬、SGLT2インヒビター、脂肪酸結合タンパク質(aP2)のインヒビター（例えば、米国特許第6,548,529号中に開示）、グルカゴン-様ペプチド-1(GLP-1)、およびジペプチルペプチダーゼIV(DP4)インヒビター。

40

50

【 0 4 5 1 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗うつ剤の例は、ネファゾドンおよびセルトラリンを含む。

【 0 4 5 2 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗炎症剤の例は、プレドニゾン；デキサメタゾン；エンブレル(enbrel)；タンパク質チロシンキナーゼ(P T K)インヒビター；シクロオキシゲナーゼインヒビター（例えば、N S A I D s、並びにC O X - 1および/またはC O X - 2インヒビター）；インドメタシン；イブプロフェン；プリオキシカム(prioxicam)；ナプロキセン；セレコキシブ；および/または、ロフェコキシブを含む。

【 0 4 5 3 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗骨粗鬆症剤の例は、アレンドロネートおよびラロキシフェンを含む。

【 0 4 5 4 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当なホルモン補充療法の例は、エストロゲン（例えば、結合型エストロゲン）および)エストラジオールを含む。

【 0 4 5 5 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗肥満症剤の例は、オーリスタット、およびa P 2インヒビター（例えば、米国特許第6,548,529号中に開示されているもの）を含む。

【 0 4 5 6 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗不安症剤の例は、ジアゼパム、ロラゼパム、ブスピロン、およびヒドロキシジンパモ酸を含む。

【 0 4 5 7 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗増殖性剤の例は、シクロスポリンA、パクリタキセル、アドリマイシン、エピチオロン(epithilone)、シスプラチン、およびカルボプラチンを含む。

【 0 4 5 8 】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適当な抗潰瘍および胃食道逆流症疾患剤の例は、ファモチジン、ラニチジン、およびオメプラゾールを含む。

【 0 4 5 9 】

上記の様々な他の治療学的な剤は、式Iの化合物と一緒に同じ剤形で、または異なる剤形で、当該分野またはP D Rにおいて通常知られる用量およびレジメで、同じ剤形で使用することができる。

【 0 4 6 0 】

本発明の化合物は、上記の剤の1個以上との相乗的な様式で作用して、十分な血栓溶解療法後に再閉塞を防止しおよび/または再灌流への時間を減少することができる。該本発明の化合物はまた、使用する該血栓溶解剤の用量を減少し、従って、潜在的な出血性の副作用を最少とすることができる。

【 0 4 6 1 】

本発明の化合物はまた、標準的なまたは基準の化合物として（例えば、血小板A D P レセプターの阻害に關与する試験またはアッセイにおける、質の標準またはコントロールとして）も有用である。該化合物は、商業的なキット（例えば、血小板A D P レセプターに關与する医薬研究における使用のための）で供することができる。例えば、本発明の化合物は、未知の活性を有する化合物を、その公知の活性と比較するために、アッセイにおける基準として使用することができる。このことにより、実験者は、該アッセイを適当に行なうことができ、そして特に被験化合物が該基準化合物の誘導体である場合には、比較のための基準を供すると、確信するであろう。新規なアッセイまたはプロトコルを開発する場合には、本発明の化合物は、それらの有効性を試験するために使用することができる。

【 0 4 6 2 】

該本発明の化合物はまた、血小板ADPレセプターが関与する診断学的なアッセイにおいて使用することもできる。例えば、未知の試料中でのP2Y₁の存在は、関連放射標識化合物を試料に加え、そして該P2Y₁レセプターとの結合の大きさを測定することによって、決定することができる。

【0463】

本発明はまた、製品をも包含する。本明細書中で使用する製品とは、キットおよびパッケージを含むが、これらに限定されないと意図する。本発明の製品は、以下のものを含む：(a)第1容器；(b)該第1容器内に存在する医薬組成物（ここで、該組成物は、第1の治療学的な剤（本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩形態を含む）を含む）；(c)該医薬組成物は血栓塞栓性疾患（上で定義）の処置に使用できると記載する、添付文書。別の実施態様において、該添付文書は、該医薬組成物が、血栓塞栓性疾患を処置するために、第2の治療学的な剤と組み合わせて（上で定義）使用できると記載する。該製品は更に、(d)第2の容器（ここでは、成分(a)および(b)は、該第2容器内に存在し、そして成分(c)は該第2容器の内部または外部に存在する）、を含む。該第1および第2の容器の内部に存在するとは、個々の容器がその境界内にその品目を保持することを意味する。

10

【0464】

該第1容器は、医薬組成物を保持するのに使用するレセプタクル(receptacle)である。この容器は、製造し、保存し、船輸送し、および/または個別/バルクの販売のためであり得る。第1容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用）、または医薬製品を製造し、保持し、保存し、もしくは分配するのに使用するいずれかの他の容器を包含することを意図する。

20

【0465】

該第2容器は、該第1容器、場合により添付文書を保持するのに使用するものである。該第2容器の例としては、ボックス（例えば、厚紙またはプラスチック）、木枠、ボール箱、バッグ（例えば、紙またはプラスチック製のバッグ）、小袋、および大袋を含む。該添付文書は、該第1容器の外側に、テープ、糊、ステープル、または他の添付方法で添付するか、あるいは該第1容器への添付のいずれかの物理学的な方法なしで、その内部に置くことができる。別法として、該添付文書は、該第2容器の外側上に置く。該第2容器の外側に置く場合には該、添付文書は、テープ、糊、ステープル、または別の添付方法で物理学的に添付することが好ましい。別法として、物理学的に添付することなく、該第2容器の外側に近接するか、または触れさせることができる。

30

【0466】

該添付文書は、ラベル、タグ、マーカなどであり、このものは、該第1容器の内部に存在する医薬組成物に関連する情報を記載する。記載する該情報は通常、製品が販売される地域を管理する法規機関（例えば、米国食品医薬品庁）によって決定される。好ましくは、該添付文書は具体的に、該医薬組成物は承認されているとの表示を記載する。該添付文書は、ヒトがその中にまたはその上に含まれる情報を読むことができるいずれかの物質から製造される。好ましくは、該添付文書は、印刷可能な物質（例えば、紙、プラスチック、厚紙、箔、接着-バック性(adhesive-backed)の紙もしくはプラスチックなど）（この上に、所望する情報を形成する（例えば、印刷し、または適用する））である。

40

【0467】

（用量および製剤化）

本発明の化合物は、経口剤形（例えば、錠剤、カプセル剤（これらの各々は、徐放性または遅延型の製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤、および乳剤）で投与することができる。それらはまた、静脈内（ボラスまたは注射）、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態でも投与することができる（すべて、製薬の分野における当業者にとってよく知られる剤形を用いる）。それらは単独で投与することができるが、しかし、通常、投与の選択した経路および標準的な薬務に基づいて選ばれた医薬的な担体と一緒に投与する。

50

【0468】

当然に、本発明の化合物についての投与レジメは、公知の因子、例えば特定の薬剤の薬力学的な性質、並びに投与の様式および経路；レシピエントの種類、年齢、性別、健康、医学的な病態、および体重；症状の性質および大きさ；同時処置の種類；処置の回数；投与の経路；患者の腎臓および肝臓の機能、並びに所望する効果に依存して変わる。医師または獣医師は、血栓塞栓性障害の進行を予防し、逆転し(counter)、または抑止するのに必要とされる薬物の有効な量を決定しそして処方することができる。

【0469】

一般的な指針によって、指図する効果のために使用する場合には、各活性成分の1日経口用量は、1日当たり約0.001~1000mg/体重kgの範囲であり、約0.01~100mg/体重kgの間が好ましく、約1.0~20mg/kg/日の間が最も好ましい。静脈内の場合には、最も好ましい用量は、一定の割合の注入の間で約1~約10mg/kg/分の範囲である。本発明の化合物は1回の1日用量で投与することができ、あるいは1日用量の総量を1日に2、3、または4回の分割量で投与することができる。

10

【0470】

本発明の化合物は、適当な鼻腔内ビヒクルの局所使用によるかまたは経皮皮膚パッチを用いる経皮経路によって、鼻腔内形態で投与することができる。経皮運搬システムの形態で投与する場合には、用量投与は当然に、用量レジメの間に中断するよりもむしろ連続的であり得る。

【0471】

該化合物は典型的に、投与の意図する形態に関して適当に選択した適当な医学的な希釈物、賦形剤または担体（本明細書中では、医薬的な担体とまとめて呼ぶ）（すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤など）（これは、通常の薬務と一致する）との混合物で投与する。

20

【0472】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与の場合には、活性薬物成分は、経口の非毒性の医薬的に許容し得る不活性担体（例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなど）と組み合わせることができ；液体形態での経口投与の場合には、該経口薬物成分は、いずれかの経口の非毒性の医薬的に許容し得る不活性担体（例えば、エタノール、グリセロール、水など）と組み合わせることができる。その上、所望するかまたは必要である場合には、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤をまた、混合物中に取り込むことができる。適当な結合剤としては例えば、デンプン、ゼラチン、天然糖類（例えば、グルコース、またはベータ-ラクトース、コーン甘味料、天然および合成のガム（例えば、アカシア、トラガント）、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど）を含む。これらの剤形において使用する滑沢剤としては例えば、オレイン酸ナトリウム、ステリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど）を含む。崩壊剤としては例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されない。

30

40

【0473】

本発明の化合物はまた、リポソーム運搬システムの形態（例えば、小単層ベシクル、大単層ベシクル、および多層ベシクル）で運搬することができる。リポソームは、様々なリン脂質（例えば、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリン）から生成することができる。

【0474】

本発明の化合物はまた、可溶性の高分子（例えば、標的可能な薬物担体）と結合することができる。該高分子としては例えば、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリシンを

50

含み得る。その上、本発明の化合物は、薬物の徐放を達成するのに有用な生分解性高分子のクラス（例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸の共重合体、ポリε-カプロラクトン (polyε-caprolactone)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、および架橋または両親媒性のヒドロゲルのブロック共重合体）と結合することができる。

【0475】

投与に適当な剤形（医薬組成物）は、用量単位あたり活性成分の約1ミリグラム～約100ミリグラムを含み得る。これらの医薬組成物において、活性成分は通常、該組成物の総重量基準で約0.5～95重量%の量で存在する。

【0476】

ゼラチンカプセル剤は、活性成分および粉末担体（例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸など）を含み得る。同様な希釈剤を用いて、圧縮錠剤を製造することができる。錠剤およびカプセル剤の両方を、徐放製品として製造することができて、数時間にわたって薬物の連続的な放出を与えることができる。圧縮錠剤は、いずれかの望まない味覚をマスクしそして空気から錠剤を防止するために糖衣コーティングまたはフィルムコーティングしたり、あるいは胃腸管中での選択的な崩壊のために腸溶コーティングすることができる。

【0477】

経口投与のための液体剤形は、患者の受け入れを増大するために着色剤および芳香剤を含み得る。

【0478】

通常、水、適当な油、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、関連する糖溶液およびグリコール（例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）は、非経口溶液の適当な担体である。非経口投与のための溶液としては、活性成分の水溶性塩、適当な安定化剤、および必要ならば緩衝物質を含み得る。抗酸化剤（例えば、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸）の単独または組み合わせのいずれかは、適当な安定化剤である。クエン酸およびその塩、並びにナトリウムEDTAもまた使用する。加えて、非経口溶液は、保存剤（例えば、ベンザルコニウムクロリド、メチル-またはプロピル-パラベン、およびクロロブタノール）を含み得る。

【0479】

適当な医薬的な担体は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company（これは、この分野における標準的な教科書である）中に記載されている。

【0480】

本発明の化合物を他の抗凝固剤と組み合わせる場合には、例えば1日用量は、患者の体重のキログラム当たり、式Iの化合物の約0.1～100ミリグラム、および第2の抗凝固剤の約1～7.5ミリグラムであり得る。錠剤剤形の場合には、本発明の化合物は通常、用量単位あたり約5～10ミリグラムの量で存在し得て、そして該第2の抗凝固剤は用量単位あたり約1～5ミリグラムの量で存在し得る。

【0481】

本発明の化合物を他の抗血小板剤と組み合わせて投与する場合には、一般的な指針によって典型的には、例えば1日用量は、患者の体重のキログラム当たり、本発明の化合物の約0.01～25ミリグラムおよび該抗血小板剤の約50～150ミリグラムであり、好ましくは本発明の化合物の約0.1～1ミリグラムおよび該抗血小板剤の約1～3ミリグラムであり得る。

【0482】

本発明の化合物を血栓溶解剤と組み合わせて投与する場合には、典型的には、1日用量は、患者の体重のキログラム当たり、本発明の化合物の約0.1～1ミリグラムであり得て、そして血栓溶解剤の場合には、単独で投与する場合には該血栓溶解剤の通常の用量は、本発明の化合物と一緒に投与する場合には、約70～80%だけ減少し得る。

【0483】

上記の第2の治療学的な薬剤の2個以上を本発明の化合物と一緒に投与する場合には、通常、典型的な1日用量および典型的な剤形中での各成分の量は、単独で投与する場合の該薬剤の通常の用量に対して、組み合わせて投与する場合には該治療学的な薬剤の相加的なまたは相乗的な効果の観点から減少することができる。

【0484】

特に1回用量単位として供する場合には、組み合わせた活性成分の間の化学的な相互作用の可能性が存在する。このために、本発明の化合物および第2の治療学的な薬剤を1回用量単位中で組み合わせる場合には、活性成分は1回用量単位中で組み合わせるが、該活性成分の間の物理学的な接触が最小となる（すなわち、減少する）ように、それらは製剤化する。例えば、1活性成分は腸溶であり得る。該活性成分の1つを腸溶とすることによって、そのものは組み合わせた活性成分の間の接触を最小とすることが可能となるだけでなく、そのものはまた、胃腸管中でのこれらの成分の1つの放出をコントロールすることができ、その結果、これらの成分の1つは胃中では放出されず、むしろ腸中で放出される。該活性成分の1つはまた、胃腸管中で徐放を効果的とする物質を用いてコーティングすることができ、そしてまたこのことは組み合わせた活性成分の間での物理学的な接触を最小とするのに役立つ。その上、徐放成分を更に腸溶とすることができ、その結果、この成分の放出は腸中でだけ起こる。更に別の方法は、該活性成分を分離するために、組み合わせ製品（ここでは、該1成分は徐放性および/または腸溶性放出の高分子を用いてコーティングし、そして他の成分はまた、高分子（例えば、低粘性グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）または当該分野において知られる他の適当な物質）を用いてコーティングする）の製剤化を含む。該高分子のコーティングは、他の成分との相互作用に対する別の障壁となるのに役立つ。

10

20

【0485】

1回投与形態でまたは別個の形態で投与する（同じ様式による同時ではない）場合に、本発明の組み合わせ製品の成分間の接触を最小とするこれらの方法並びに他の方法は、一旦本発明の開示を得た後には、当分野の当業者にとって容易に明白であろう。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2005/016422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/50 C07D231/40 C07D213/40 C07D413/12 C07D401/12
C07D405/12 C07D417/12 C07D333/36 A61K31/44 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/088090 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HALE, MICHAEL, ROBIN) 7 November 2002 (2002-11-07) claim 1; compounds II-29, 30, 39, 40, 48, 54, 58, 59	1-18, 20, 24
X	WO 03/007955 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED; HICKSON, IAN, DAVID; HAMMONDS, TI) 30 January 2003 (2003-01-30) page 88, lines 6-10; claim 5	1-18
X	US 2004/038992 A1 (BEMIS GUY W ET AL) 26 February 2004 (2004-02-26) claim 1; compounds I-13, 16-27	1-18, 20, 24
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2005

Date of mailing of the international search report

25/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/US2005/016422

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/013517 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; CAVICCHIOLI, MARCELLO; PEVARELLO, PAOLO; SALOM) 20 February 2003 (2003-02-20) claims 13,23; compounds 551,552,554,559,560,561,562	1-18,20, 24
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 180 (P-1199), 9 May 1991 (1991-05-09) -& JP 03 039740 A (KONICA CORP), 20 February 1991 (1991-02-20) claim 2, page 35 abstract	1-18
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 170 (P-705), 20 May 1988 (1988-05-20) -& JP 62 280847 A (KONISHIROKU PHOTO IND CO LTD), 5 December 1987 (1987-12-05) claim 2k, page 8 (formula (7)), page 3 (formula III) abstract	1-18
X	WO 01/23358 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER; KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD; HIRAI,) 5 April 2001 (2001-04-05) claim 1; examples 400,406,408	1-18
X	WO 2004/002481 A (NOVO NORDISK A/S; POLISETTI, DHARMA, RAO; KODRA, JANOS, TIBOR; LAU, JE) 8 January 2004 (2004-01-08) claim 1	1-18,20, 24
A	WO 01/51490 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, REPRESENTED BY THE SEC) 19 July 2001 (2001-07-19) page 4, line 11 - page 6, line 3; claims 1,9	1-25
A	WO 98/18430 A (THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL; BOYER, JOSE, L; HARDE) 7 May 1998 (1998-05-07) page 2, line 30 - page 3, line 10; table 1	1-25
X	TAYLOR, E. C.; ET AL.: "Pteridines XIV." J. AM. CHEM. SOC., vol. 78, 1956, pages 210-213, XP002340698 compound VIII	1-18
-/-		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern al Application No
 PCT/US2005/016422

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WISTEROWICZ, K.; ET AL.: "BADANIA NAD POCHODNYMI PYRAZYNY" ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, vol. 46, no. 2, 1989, pages 101-113, XP009052394 table 4; compounds LVII, LVIII	1-18,20, 24
X	RAJANARENDAR, E.; ET AL.: "Synthesis of isoxazolylpyrazolo'3,4-d'thiazoles and isoxazolylthiazolels and their antibacterial and antifungal activity" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY , 43B(1), 168-173 CODEN: IJSBDB; ISSN: 0376-4699, vol. 43B, 2004, pages 168-173, XP009052386 Compounds 2a-2e (Scheme I and Table I, 4a-4e)	1-18,20, 24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No

PCT/US2005/016422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02088090 A	07-11-2002	CA 2445357 A1 EP 1461334 A2 JP 2004538266 T MX PA03009847 A WO 02088090 A2 US 2003134888 A1	07-11-2002 29-09-2004 24-12-2004 12-02-2004 07-11-2002 17-07-2003
WO 03007955 A	30-01-2003	WO 03007955 A2	30-01-2003
US 2004038992 A1	26-02-2004	AU 2003299472 A1 CA 2485429 A1 EP 1501829 A1 WO 2004058753 A1	22-07-2004 15-07-2004 02-02-2005 15-07-2004
WO 03013517 A	20-02-2003	BR 0211742 A CA 2455631 A1 CN 1549714 A CZ 20040168 A3 WO 03013517 A1 EP 1435948 A1 JP 2005501073 T MX PA04000920 A US 2005059657 A1 ZA 200400347 A	24-08-2004 20-02-2003 24-11-2004 12-05-2004 20-02-2003 14-07-2004 13-01-2005 02-04-2004 17-03-2005 17-01-2005
JP 03039740 A	20-02-1991	NONE	
JP 62280847 A	05-12-1987	NONE	
WO 0123358 A	05-04-2001	WO 0123358 A1	05-04-2001
WO 2004002481 A	08-01-2004	AU 2002349299 A1 AU 2003243921 A1 BR 0312023 A CA 2488642 A1 WO 03047626 A1 WO 2004002481 A1 EP 1453541 A1 EP 1531815 A1 US 2003138416 A1 US 2004122235 A1	17-06-2003 19-01-2004 22-03-2005 08-01-2004 12-06-2003 08-01-2004 08-09-2004 25-05-2005 24-07-2003 24-06-2004
WO 0151490 A	19-07-2001	AU 3091301 A CA 2397366 A1 EP 1252160 A1 WO 0151490 A1	24-07-2001 19-07-2001 30-10-2002 19-07-2001
WO 9818430 A	07-05-1998	AU 5584698 A CA 2241687 A1 EP 0929218 A2 JP 2001504097 T WO 9818430 A2	22-05-1998 07-05-1998 21-07-1999 27-03-2001 07-05-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)
C 0 7 D 407/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/443 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
A 6 1 K 31/538 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)
C 0 7 D 237/22 (2006.01)
A 6 1 K 31/50 (2006.01)
C 0 7 D 333/36 (2006.01)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)
C 0 7 D 213/89 (2006.01)
A 6 1 K 31/4425 (2006.01)
A 6 1 K 31/661 (2006.01)
A 6 1 K 31/69 (2006.01)
A 6 1 K 31/17 (2006.01)
A 6 1 P 7/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
C 0 7 C 275/36 (2006.01)
C 0 7 C 275/40 (2006.01)
C 0 7 C 275/34 (2006.01)
C 0 7 C 275/42 (2006.01)
C 0 7 F 9/58 (2006.01)
C 0 7 F 5/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/496
C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 407/12
A 6 1 K 31/443
C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 409/12
A 6 1 K 31/4436
C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/4433
A 6 1 K 31/538
C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 237/22
A 6 1 K 31/50
C 0 7 D 333/36
A 6 1 K 31/381
C 0 7 D 213/89
A 6 1 K 31/4425
A 6 1 K 31/661
A 6 1 K 31/69
A 6 1 K 31/17
A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 13/12
C 0 7 C 275/36
C 0 7 C 275/40
C 0 7 C 275/34
C 0 7 C 275/42
C 0 7 F 9/58
C 0 7 F 5/04

4 H 0 0 6
4 H 0 4 8
4 H 0 5 0

1 0 1

Z

C

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L T, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN , TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100138900

弁理士 新田 昌宏

(72)発明者 ハングアン・ジェイ・チャオ

- アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、パイン・ノール・ドライブ 2 1 番
(72)発明者 トウエルディ・フジ
- アメリカ合衆国 0 8 6 1 0 ニュージャージー州ハミルトン、アパートメント 1 8 6、エステイツ・ブルバード 1 2 0 番
(72)発明者 ティモシー・ハーピン
- アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ジェファーソン・ロード 2 2 6 番
(72)発明者 ジャック・イヴ・ロベルジュ
- アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、サザン・ウェイ 5 7 番
(72)発明者 リュー・ヤレイ
- アメリカ合衆国 0 8 8 4 4 ニュージャージー州ヒルズバーク、ベリン・パイク 1 0 6 番
(72)発明者 アール・マイケル・ローレンス
- アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、ウエスト・クラウン・テラス 4 8 番
(72)発明者 ロバート・ピー・レーファス
- アメリカ合衆国 1 9 4 5 4 ペンシルベニア州ノース・ウェールズ、リージェンシー・ドライブ 3 1 8 番
(72)発明者 チャールズ・ジー・クラーク
- アメリカ合衆国 0 8 3 0 4 ニュージャージー州チェリー・ヒル、グレンビュー・プレイス 4 番
(72)発明者 キヤオ・ジェニファー・エックス
- アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、パークシャー・ドライブ 1 0 0 1 番
(72)発明者 ティミュール・ギュンゴール
- アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ベントン、チコリー・レイン 3 3 番
(72)発明者 パトリック・ワイ・エス・ラム
- アメリカ合衆国 1 9 3 1 7 ペンシルベニア州チャッツ・フォード、リッジウェイ・ドライブ 6 番
(72)発明者 タミー・シー・ワン
- アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、ディックス・レイン 1 8 番
(72)発明者 リジャン・ルール
- カナダ、ジェイ 4 アール・2 エイチ 1、ケベック、サン・ランベール、マコーレイ 2 0 5 番
(72)発明者 アレクサンドル・エル・ルールー
- カナダ、ジェイ 3 イー・3 エル 8、ケベック、サント・ジュリー、デ・コニフェール 4 0 番
(72)発明者 カール・ティボール
- カナダ、ジェイ 7 ケイ・3 ワイ 3、ケベック、マスキューシュ、リュ・ジュール・ロマン 2 9 0 5 番
(72)発明者 ジル・ブーティリエ
- カナダ、ジェイ 6 アール・2 ケイ 3、ケベック、メルシエ、ボーシャン 1 2 番
(72)発明者 ドーラ・エム・シュナー
- アメリカ合衆国 0 8 6 9 0 ニュージャージー州ハミルトン、アローウッド・ドライブ 2 9 番

F ターム(参考) 4C023 GA05

4C055	AA01	BA02	BA42	BB07	CA02	CA53	DA01	DB07		
4C063	AA01	AA03	BB08	BB09	CC12	CC14	CC15	CC22	CC29	CC42
	CC47	CC51	CC54	CC58	CC62	CC67	CC73	CC76	CC78	CC79
	CC81	CC82	CC92	DD03	DD04	DD06	DD10	DD12		
4C086	AA01	AA02	AA03	BC17	BC21	BC28	BC30	BC39	BC60	BC73
	BC84	DA34	DA43	GA02	GA04	GA07	GA08	GA09	GA10	MA01
	MA04	MA17	MA23	MA35	MA52	MA59	MA63	NA14	ZA36	ZA45
	ZA53	ZA81	ZC42							
4C206	AA01	AA02	AA03	HA30	MA01	MA04	MA37	MA43	MA55	MA72
	MA79	MA83	NA14	ZA36	ZA45	ZA53	ZA81	ZC42		
4H006	AA01	AA03	AB20	AB24						
4H048	AA01	AA03	AB20	AB24	VA20	VA32	VA77	VB10		
4H050	AA01	AA03	AB20	AB24						